

**Synthese und Circular dichroismus
von Furanosteroiden**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Rolf Grosser
aus Bergkamen

Bochum 1979

**Synthese und Circular dichroismus
von Furanosteroiden**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Rolf Grosser
aus Bergkamen

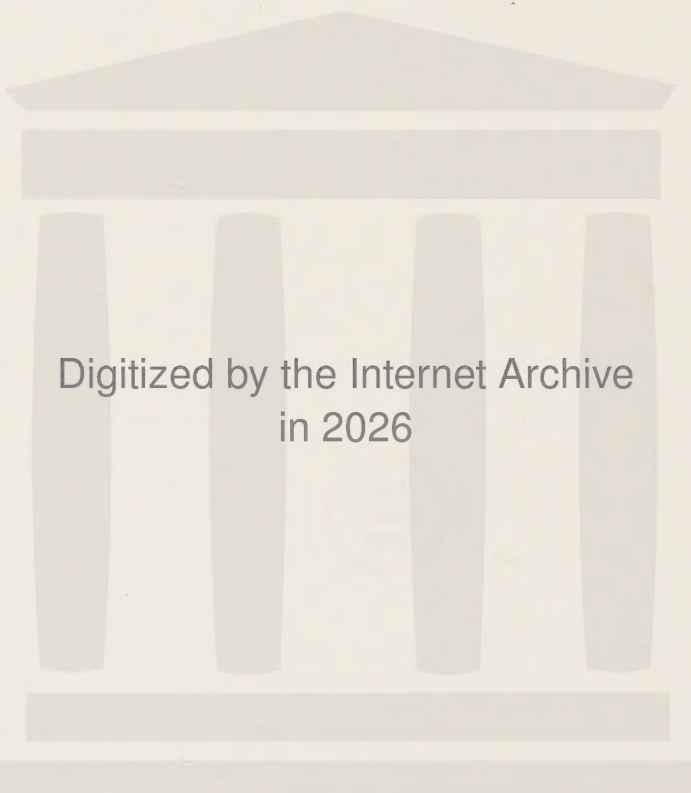
Bochum 1979



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1977 bis März 1979 am Lehrstuhl für Strukturchemie in der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. G. Snatzke danke ich herzlich für die Unterstützung und die wissenschaftliche Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft möchte ich für die finanzielle Förderung danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546402_0067

Inhaltsverzeichnis

Seite

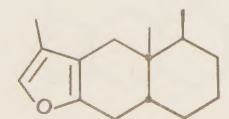
1.	Aufgabenstellung, Zusammenfassung der Ergebnisse	1
2.	Synthese der Furanosteroide	3
2.1.	5 α -Cholesteno(2,3-b)furane <u>17</u> , <u>18</u> , <u>19</u>	4
2.2.	5 α -Cholesteno(1,2-b)furane <u>30</u> , <u>31</u>	8
2.3.	5 α -Cholesteno(3,4-b)furan <u>39</u>	10
2.4.	5 β -Cholesteno(3,4-b)furane <u>48</u> , <u>49</u>	11
2.5.	1-Oxo-5 α -cholesteno(3,2-b)furane <u>57</u> , <u>59</u> 3-Oxo-5 α -cholesteno(1,2-b)furane <u>58</u> , <u>60</u> und deren Reduktionsprodukte <u>61</u> - <u>64</u>	12
2.6.	2'-Methyl-5 α -cholesteno(3,2-b)furan <u>68</u> 2'-Methyl-5 α -cholesteno(2,3-b)furan <u>72</u>	16
2.7.	5 β -Cholesteno(3,2-b)furan <u>77</u>	17
2.8.	5 β -Cholesteno(2,3-b)furan <u>88</u>	19
2.9.	5 α -/5 β -Cholestano(2,3-c)furane <u>92</u> , <u>93</u> , <u>104</u>	21
3.	Spektroskopischer Teil	24
3.1.	IR-Spektroskopie	24
3.2.	¹ H-NMR-Spektroskopie	24
4.	Stereochemie und Circular dichroismus	28
4.1.	Elektronenstruktur des Furans	28
4.2.	Elektronenübergänge	30
4.3.	Phänomenologische Beschreibung der UV- und CD-Spektren	33
4.4.	Zuordnung der elektronischen Übergänge	35
4.5.	Vorzeichenregel der Bande II	37
4.6.	Vorzeichen der Bande I	42
4.7.	CD der Furan-alkohole	43
4.8.	CD der Furan-ketone	46
4.9.	Abbildungen der CD-Spektren	48
5.	Experimenteller Teil	55
5.1.	Allgemeine Anmerkungen	55
5.2.	Versuchsbeschreibungen	56
6.	Literaturverzeichnis	105

1. Aufgabenstellung, Zusammenfassung der Ergebnisse

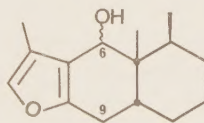
Der Zusammenhang zwischen Molekülgeometrie und Circular-dichroismus (CD) ist im Prinzip errechenbar. Gegenwärtig kann in den meisten Fällen die Absolutkonfiguration einer Verbindung jedoch nur durch die Anwendung empirischer Regeln auf die chiroptischen Daten bestimmt werden. Eine Vielzahl von CD-Spektren eines bestimmten chromophoren Systems ist zuvor notwendig, um eine verlässliche empirische Regel aufzustellen.

Der CD des Furan-Chromophors ist noch nicht intensiv untersucht worden. Zudem war es bisher nicht möglich, Zusammenhänge zwischen Molekülgeometrie und CD-Vorzeichen der experimentell gefundenen Effekte abzuleiten. In vielen schon vermessenen natürlich vorkommenden polycyclischen Terpenen, die dieses Strukturelement enthalten, ist das Gerüst cis verknüpft. Beispiele dafür sind die Sesquiterpene Furanoerimophilan und Petasalbin.

Abb. 1



Furanoerimophilan

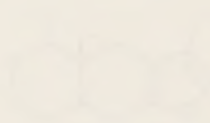
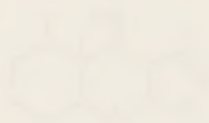


Petasalbin β -OH
epi-Petasalbin α -OH

Die konformative Beweglichkeit dieser Verbindungen erschwert noch zusätzlich eine Deutung der CD-Spektren. Eine Aufgabe dieser Arbeit war es daher, Furanosteroide zu synthetisieren, die die Forderungen nach bekannter absoluter Konfiguration und fixierter Konformation erfüllen.

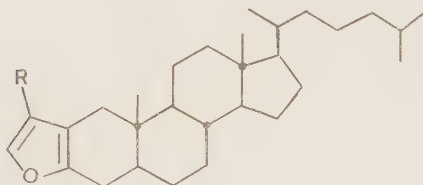
Die Furane zeigen zwei und zum Teil auch drei Cotton-Effekte zwischen 250 und 200 nm. Die CD-Bande um 240 nm wurde als "heiße Bande" erkannt. Es folgen zwei sich teilweise überlappende Banden um 220 nm. Mit Hilfe der qualitativen MO-Theorie ließen sich Voraussagen über den Zusammenhang zwischen absoluter Konformation und Vorzeichen der kürzer-

welligen Bande ableiten. Für dieses chromophore System mit chiraler 2. Sphäre gilt eine Helizitätsregel (Abb.8). Beiträge weiterer Sphären lassen sich mit der Sektorregel (Abb.10) abschätzen. Auch das Vorzeichenverhalten der län- gerwelligen Bande kann befriedigend gedeutet werden.



2. Synthese der Furanosteroide

Im Rahmen früherer Arbeiten¹⁾ waren bereits die Furane 1 und 2 ausgehend vom leicht zugänglichen 5 α -Cholestan-3-on synthetisiert worden. Die für den Ringschluß noch fehlenden beiden Kohlenstoffatome C- α' und C- β' wurden dabei sowohl als kompletter C₂-Baustein über eine Alkylierung des entsprechenden Enamins mit Bromessigsäureester, als auch nach einer von Storm und Spencer²⁾ entwickelten Methode (vergl. Formelschema VIII) eingeführt. Ein Nachteil beider Varianten besteht u.a. darin, daß sie kaum auf andere Ausgangsketone übertragen werden können. Zudem erlaubt das letztgenannte Verfahren nur die Darstellung 1,3-disubstituierter Furane.



- 1 R = H
2 R = CH₃

Der im folgenden vorgestellte Weg umfaßt im ersten Reaktionsschritt die Ringöffnung eines Epoxids mit einer geeigneten magnesiumorganischen Verbindung³⁾. Damit ist im Prinzip die Synthese di-, tri- und tetrasubstituierter Furane möglich.

2.1. 5 α -Cholesteno(2,3-b)furane

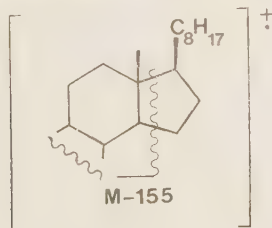
Die Synthese der Furane 17, 18 und 19 erfolgte wie im Formelschema I skizziert. 5 α -Cholestan-3 β -ol (3) wurde über das Tosylat in das Olefin 5 überführt⁴⁾. Reaktion von 5 mit wässrigem N-Bromsuccinimid in Gegenwart von Perchlorsäure ergab das Bromhydrin 6⁵⁾, das durch Dehydrobromierung in methanolischer Kalilauge das gewünschte Epoxid 7 liefert⁶⁾. Die Ringöffnung mit den entsprechenden Grignardverbindungen führte in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Alkoholen 8 - 10. Die stereochemische Anordnung der neuen Substituenten an C-2 bzw. C-3 kann aus den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen abgeleitet werden. Wie erwartet sind die beiden Reste trans-diaxial angeordnet. Die chemischen Verschiebungen der angularen Methylgruppen sind abhängig von dem Substitutionsmuster am Steroidgerüst. Welchen Beitrag einzelne Substituenten zur Lage der Methylsignale liefern, wurde von Zürcher⁷⁾ und Tori⁸⁾ empirisch ermittelt. Die berechnete und die experimentell gemessene Verschiebung der 19-Methylgruppe stimmen danach sehr gut überein. Auch die kleine Halbwertsbreite des Signals bei $\delta = 4$ ppm ($W_{1/2}$ ca. 9 Hz) kann nur durch die Annahme einer quasiäquatorialen Anordnung des Protons an C-2 erklärt werden.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Synthese der Verbindung 10. Ethylvinylcarbinol⁹⁾ wurde mit HBr/H₂SO₄ umgesetzt, wobei ein nicht trennbares Gemisch von 3-Brom-1-penten und 1-Brom-2-penten entstand¹⁰⁾, das aber eine einheitliche magnesiumorganische Verbindung geben sollte¹¹⁾. Nach der Reaktion mit dem Epoxid wurde nur das Produkt 10 isoliert. Das mögliche Doppelbindungsisomere konnte weder IR-spektroskopisch noch durch Dünnschichtchromatographie (AgNO₃-imprägniertes Kieselgel) nachgewiesen werden. Auch Folgeprodukte dieses möglichen Isomeren von 10 - Säure 11 bzw. Lacton 14 - wurden nicht entdeckt.

Im nächsten Reaktionsschritt hatte es sich als vorteilhaft erwiesen, die Alkoholgruppe zuvor zum Keton zu oxidieren und das Produkt ohne weitere Reinigung sodann mit RuO₄/NaIO₄

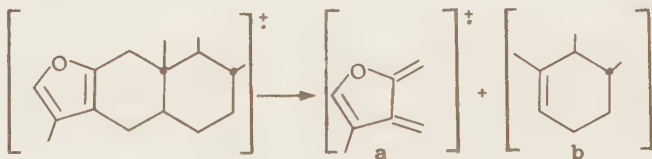
in wässrigem Aceton zur γ -Oxocarbonsäure umzusetzen. Dieser "Umweg" führte zu höheren Ausbeuten und verminderte die Anzahl der Nebenprodukte drastisch im Vergleich zur direkten Oxidation. Isoliert wurde in allen Fällen ein dünnstichtchromatographisch uneinheitliches Produkt, bei dem es sich jeweils um epimere Ketosäuren handelte. Nach Veresterung des Säuregemisches 12 mit Diazomethan gelang eine chromatographische Trennung der Esterkomponenten. IR- und MS-Spektren der Epimeren waren nahezu identisch. Die CD-Spektren ermöglichten eine Konfigurationszuordnung. Beide Verbindungen zeigen einen positiven Cotton-Effekt um 300 nm, der dem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang gesättigter Ketone entspricht. Die experimentell ermittelten $\Delta\epsilon$ -Werte betragen +4,3 bzw. +2,9 gegenüber +2,2 von 5 α -Cholestan-2-on. Ein axialer Substituent an C-3 sollte in Übereinstimmung mit der allgemeinen Oktantenregel den Cotton-Effekt viel stärker beeinflussen - vergrößern - als ein äquatorial angeordneter. Somit dürfte die Verbindung mit dem größeren $\Delta\epsilon$ -Wert 3 α - und die andere 3 β -konfiguriert sein. Weitere Untersuchungen wurden jedoch nicht angestellt.

In den Massenspektren der Säuren 12 und 13 dominiert jeweils der aus einer McLafferty-Umlagerung resultierende Ionenpeak. Die Säuren wurden durch Erhitzen in Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat in die entsprechenden α,β -ungesättigten γ -Lactone 14, 15 bzw. 16 überführt. Die Lactone zeigen die folgenden spektroskopischen Eigenschaften. Die Wellenzahl der Carbonylschwingung ist wegen der konjugierten C=C-Doppelbindung auf 1740 cm^{-1} erniedrigt. Die intensitätschwächere Bande bei 1650 (14), bzw. 1660 cm^{-1} (15, 16) wird der C=C-Gruppierung zugeordnet. In den Massenspektren treten neben dem Molekularionenpeak Ionenpeaks vergleichbarer Intensität auf, die aus einer Spaltung des D-Ringes herrühren (12).



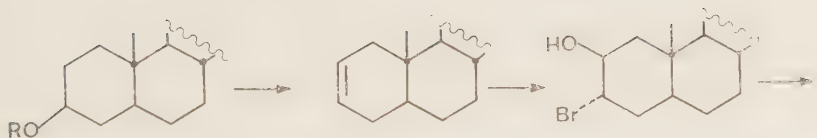
In den NMR-Spektren liefert das tertiäre Proton an C-2 ein breites Signal bei $\delta = 4,70$ ppm mit einer Halbwertsbreite von 20 Hz. Im Falle des ethylsubstituierten Lactons 16 ist ein doppeltes Dublett sichtbar ($J_{1\alpha,2} + J_{1\beta,2} = 18$ Hz). Die große Halbwertsbreite dieses Signals macht eine axiale Anordnung des Protons sehr wahrscheinlich. Das olefinische Proton (14) bzw. die Methylgruppe (15) absorbiert bei $\delta = 5,56$ bzw. 1,76 ppm. Die Signale sind durch Fernkopplung verbreitert. Das kräftige ϵ der UV-Absorptionsbande um 215 nm ($\epsilon \sim 14000$) deutet auf einen erlaubten $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang hin. Die Alkylsubstitution verschiebt das Maximum um 3-4 nm bathochrom. Die Reduktion der Lactone mit Diisobutylaluminiumhydrid¹³⁾ (DIBAL) ergab die gewünschten Furane in zufriedenstellender Ausbeute.

In den Massenspektren dominiert jeweils neben dem intensiven Molekülionenpeak das Bruchstück, das aus einer Retro-Diels-Alder-Reaktion (RDA) stammt. Dieser Zerfall ist typisch für Cyclohexen-Derivate¹⁴⁾. In dem speziellen Fall der 2,3-disubstituierten Δ^2 -Steroide verbleibt die positive Ladung bevorzugt am Butadien-Teil a und nur in einem geringen Ausmaß am Bruchstück b.



Die Ergebnisse der anderen spektroskopischen Eigenschaften der Furane - UV, IR, NMR - werden in Kapitel 3 zusammenfassend diskutiert.

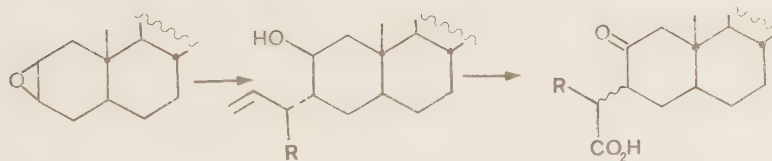
Formelschema I



3 R=H
4 R=Ts

5

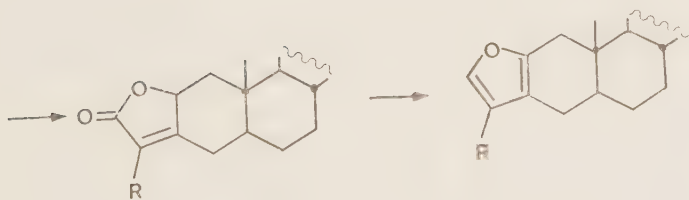
6



7

8 R=H
9 R=CH₃
10 R=C₂H₅

11 R=H
12 R=CH₃
13 R=C₂H₅



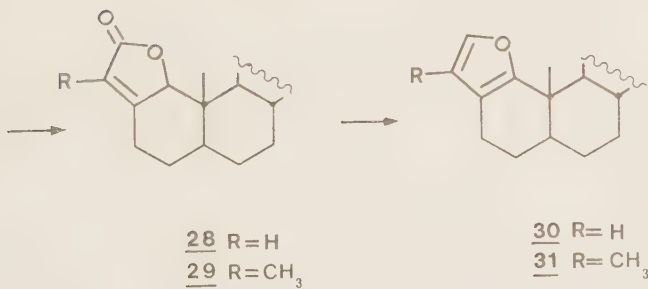
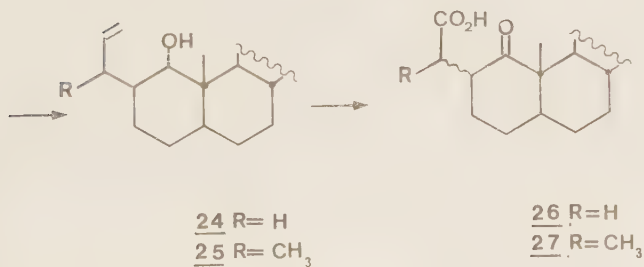
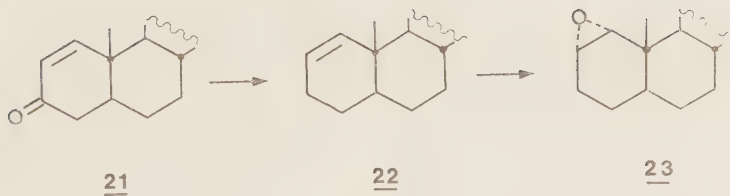
14 R=H
15 R=CH₃
16 R=C₂H₅

17 R=H
18 R=CH₃
19 R=C₂H₅

2.2. 5 α -Cholesteno(1,2-b)furane

Formelschema II gibt den Syntheseweg der Furane 30 und 31 wieder. 5 α -Cholestan-3-on wurde nach bekannten Vorschriften bromiert¹⁵⁾ und durch Erhitzen in Dimethylacetamid in Gegenwart von Calciumcarbonat dehydrobromiert¹⁶⁾. Die Gesamtausbeute dieser beiden Schritte betrug ca. 60% an reinem Enon 21. 21 wurde durch hydrogenolytische Reduktion mit LiAlH₄/AlCl₃ in Ether in ein Gemisch der isomeren Δ^1 - und Δ^2 -5 α -Cholestene überführt¹⁷⁾. Die Chromatographie an Kieselgel, vorbehandelt mit Silbernitrat, ermöglichte eine Auftrennung in die reinen Komponenten. Δ^1 - und Δ^2 -Cholesten waren danach im Verhältnis 2:1 gebildet worden. Das 1 α ,2 α -konfigurierte Epoxid 23 wurde durch Epoxidation mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylendichlorid hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften stimmten überein mit den Literaturdaten¹⁸⁾. Analog zum Epoxid 7 wurde 23 in die entsprechenden Olefine 24 bzw. 25 überführt. Die Oxidation zu der γ -Oxocarbonsäure ergab wiederum 1 α ,1 β -Epimerengemische, die zu den ungesättigten Lactonen 28 bzw. 29 cyclisiert wurden. Im ¹H-NMR-Spektrum der Lactone führt das Proton an C-1 zu einem Singulett bei δ = 4,50 (28) bzw. 4,37 ppm (29) mit einer Halbwertsbreite von jeweils ca. 4 Hz. Das betreffende Proton an C-1 sollte daher α -konfiguriert sein, da nur das Signal eines quasiaxialen Protons durch Fernkopplung verbreitert sein kann. Die Reduktion der Lactone unter den üblichen Bedingungen mit DIBAH lieferte die Furane 30 bzw. 31. Eine RDA-Spaltung ist bei diesen in der C-1,C-2-Position ancondensierten Furanen prinzipiell nicht möglich. In den Massenspektren dominiert das Fragment M⁺-15. Sehr wahrscheinlich wird dabei die Methylgruppe an C-1 α abgespalten.

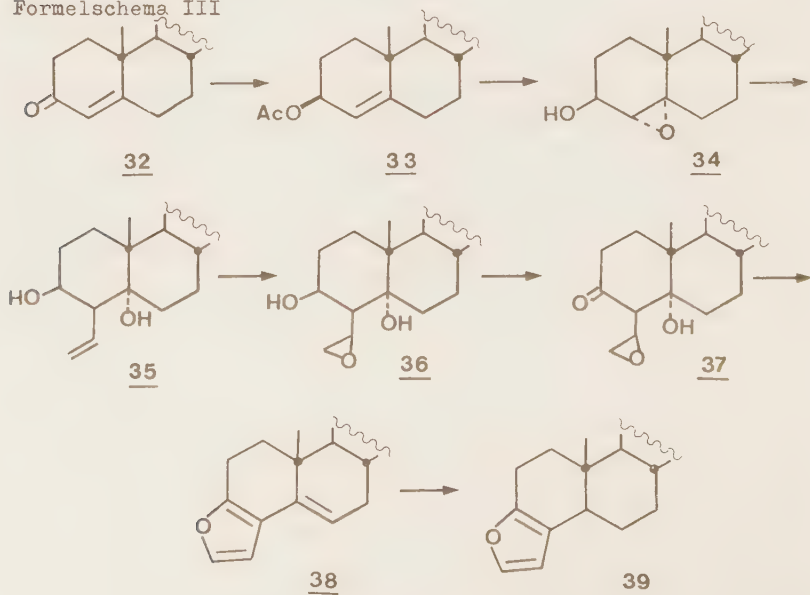
Formelschema II



2.3. 5 α -Cholesteno(3,4-b)furan

Die Darstellung des Furans 39 erfolgte durch katalytische Hydrierung der bekannten Verbindung 38¹⁹⁾, die wiederum entsprechend Formelschema III synthetisiert wurde. Epoxidation von 33 mit m-Chlorperbenzoesäure ergab ein Gemisch der isomeren 4,5-Epoxide, das säulenchromatographisch getrennt wurde. Die nachfolgenden Schritte - Ringöffnung mit Vinylmagnesiumbromid^{19a)}, Epoxidation des Olefins, Oxidation der sekundären OH-Gruppe und Ringschluß in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat führten in guten Ausbeuten zum Produkt 38. Auf die 5 α -Konfiguration der hydrierten Verbindung 39 konnte eindeutig aus der Signallage der 19-Methylgruppe im ¹H-NMR-Spektrum geschlossen werden. Eine Verschiebung von $\delta = 0,73$ ppm läßt sich erfahrungsgemäß nur mit einer trans-Verknüpfung der Ringe A und B des Steroidgerüsts vereinbaren⁷⁾. Bestätigt wurde diese Annahme durch die spätere Synthese der entsprechenden 5 β -konfigurierten Furane 48 und 49. Die Methylsignale jener Verbindungen sind gegenüber denen von 39 um $\Delta\delta = 0,30$ ppm tieffeldverschoben.

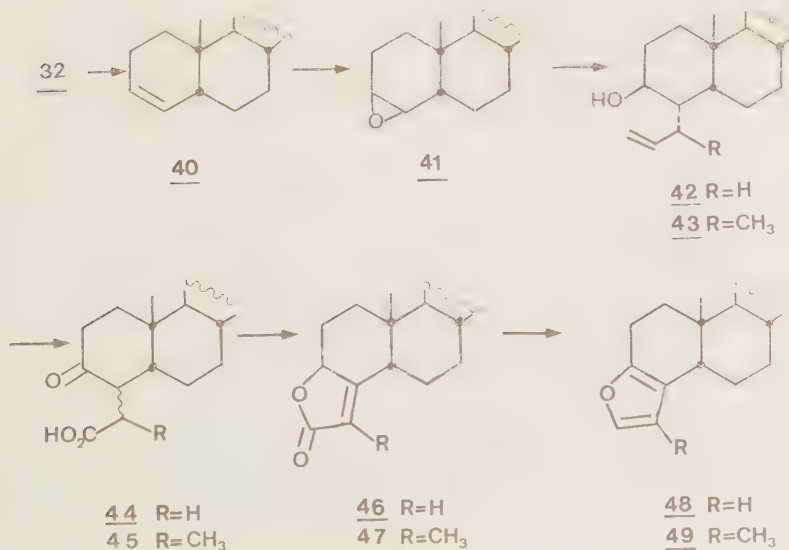
Formelschema III



2.4. 5 β -Cholesteno(3,4-b)furane

Die bereits erwähnten Furane aus der 5 β -Reihe wurden wiederum durch Ringöffnung von 41 mit den entsprechenden magnesiumorganischen Reagenzien synthetisiert. Wie aus Formelschema IV hervorgeht, wurde 41 in zwei Schritten aus dem bekannten Enon 32 durch Reduktion mit amalgamierter Zink⁽²¹⁾ und Autoxidation des dabei erhaltenen Olefins 40 dargestellt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzung dieses Epoxids mit den Grignardverbindungen ist deutlich verlangsamt. Auch nach 30 h (typische Reaktionszeiten in den anderen Beispielen: 2 h) war laut DC noch Edukt vorhanden. Die oxidative Spaltung zu den γ -Oxocarbonsäuren wurde in üblicher Weise durchgeführt und ergab jeweils ein Epimerengemisch, das zu den entsprechenden Lactonen 46 bzw. 47 cyclisiert wurde. Das geringfügig verbreiterte Dublett im ¹H-NMR-Spektrum bei δ 7,0 ppm stammt von dem tertiären Proton an C-3. Die Kopplungskonstante beträgt 10 Hz.

Formelschema IV



2.5. Furan-ketone und deren Reduktionsprodukte

Ein weiteres Ziel im Rahmen dieser Arbeit bestand darin, in Ring A über Sauerstoff gebundene Substituenten in α - oder β -Stellung zum Furan-Sauerstoff einzuführen. Die Reaktion von Furan 1 mit verschiedenen Oxidationsmitteln lieferte das α,β -ungesättigte γ -Lacton 50¹⁾, aus dem in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen durch weitere Oxidation das entsprechende γ -Hydroxylacton gebildet wurde. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit denen früherer Arbeiten²²⁾ über die Oxidation von natürlich vorkommenden Furanverbindungen.



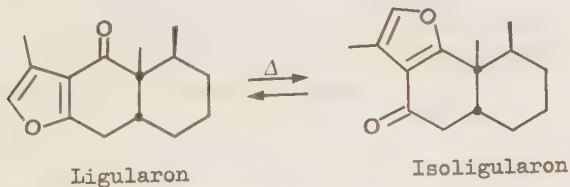
Ein solcher Sauerstoff-Substituent mußte daher vor dem Ringschluß eingeführt werden. Die Reaktionsfolge analog 33 nach 38 (Formelschema III) schien zur Lösung dieses Syntheseproblems geeignet.

Das Epoxid 52b wurde nach bekannten Methoden - siehe Formelschema V - synthetisiert. Enon 21 reagierte mit alkalischen Wasserstoffperoxid zum Epoxyketon 51²³⁾. Die Reduktion von 51 mit Natriumboranat in Methanol/Dioxan führte zu einem Gemisch der isomeren Alkohole 52a/52b²⁴⁾, das sich säulenchromatographisch trennen ließ. Es schlossen sich die Umsetzung von 52b mit Vinylmagnesiumbromid und Epoxidation des entstandenen Olefins 53 mit Persäure an. Zum Unterschied zur Jones-Oxidation von 36 konnte im nachfolgenden Schritt nicht das Epoxy-1,3-diketon isoliert werden. Wie die spektroskopischen Untersuchungen ergaben, hatten sich unter den sauren Reaktionsbedingungen²⁵⁾ bereits die Cyclisierungsprodukte 57 und 58 gebildet.

Die IR-Spektren zeigen jeweils eine Carbonylfunktion (1675 cm^{-1}) und die Schwingungsbanden des Furanringes (1570 , 1510 , 1170 , 900 und 880 cm^{-1}). In den UV-Spektren liegen Absorp-

tionsmaxima bei 253, 212 (Schulter) und 198 nm. Massenspektroskopisch lassen sich die beiden Isomeren leicht zuordnen. Gemeinsam weisen die Spektren von 57 und 58 den M^+ -Peak und Bruchstücke auf, die aus dem Verlust einer Methylgruppe sowie aus einer D- bzw. B-Ringspaltung resultieren. Diese B-Ringspaltung ist typisch für konjugierte A-Ring-Enone²⁶⁾. Zusätzlich erscheint im Spektrum von 57 das Fragmentation m/e 108. Die Bildung dieses Bruchstückes durch eine RDA-Spaltung ist nur bei einem 2,3-Furanosteroid möglich.

Die analoge Behandlung des Epoxidiols 56 ergab nach säulenchromatographischer Trennung das Furan-keton 59 und eine polarere Verbindung, bei der es sich nicht um Edukt handelte. Offenbar war die Oxidationsreaktion zu früh abgebrochen worden. Die Nachoxidation dieser zweiten Verbindung lieferte nach der Säulenchromatographie das isomere Keton 60. Die konfigurate Zuordnung war wiederum durch das Massenspektrum leicht möglich. Im UV-Spektrum sind die Banden durch die Methylsubstitution jeweils 7-8 nm gegenüber den Vergleichsverbindungen bathochrom verschoben. Tada und Takahashi²⁷⁾ konnten durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel Ligularon in Isoligularon umwandeln.

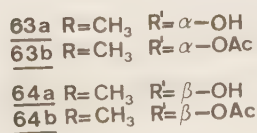
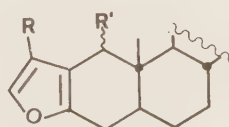
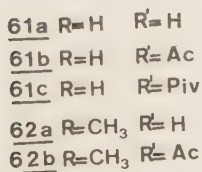
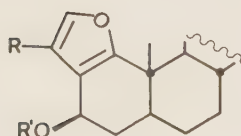
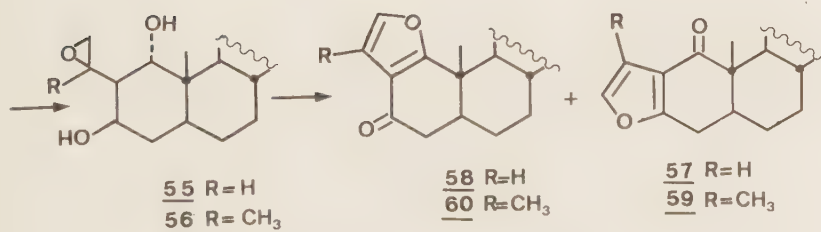
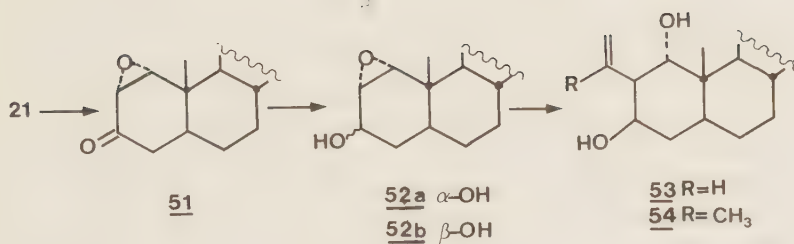


Diese thermische Isomerisierung konnte bei der analogen Behandlung von 58 nicht beobachtet werden. Auch nach 90-stündigem Erhitzen in 2,3-Dimethoxynaphthalin bei 270°C war kein Umlagerungsprodukt nachzuweisen.

Die Reduktion der Furan-ketone 58 und 60 mit Lithiumalanat lieferte die 3 β -Alkohole 61a bzw. 62a. Im 1H -NMR-Spektrum ist das Signal des Protons an C-3 jeweils ein breites Multiplett mit einer Halbwertsbreite von ca. 15 Hz. Demnach sollte die OH-Gruppe quasiäquatorial angeordnet sein. Die epimeren 3 α -Verbindungen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Acy-

lierung der Alkohole unter den üblichen Bedingungen lieferte die Acetate 61b bzw. 62b sowie das Pivalat 61c. Die Reduktion des C-1-Ketons 59 führte dagegen zu einem Gemisch der epimeren Alkohole 63a und 64a im ungefähren Verhältnis 1:3. Die Konfigurationszuordnung ist durch das 1-H- NMR-Signal möglich. Das Spektrum von 63a weist im Gegensatz zu dem von 64a ein deutlich verbreitertes Singulett um $\delta = 4,30$ ppm (Halbwertsbreite ca. 4 Hz) auf. Nur bei einer quasiaxialen Anordnung kann das Proton an C-1 mit einem Proton an C-4 fernkoppeln. Diese homoallylische Kopplung²⁸⁾ konnte in den Spektren vergleichbarer Systeme wie Furanoerimophilanen²⁹⁻³¹⁾ mit 6- bzw. 9-Hydroxyfunktion (s. Abb. 1) durch Spin-Entkopplung nachgewiesen werden. Für diese Zuordnung spricht auch die Reaktivität der Alkohole. Die 1a-OH-Verbindung läßt sich mit Acetanhydrid in Gegenwart von N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP)³²⁾ bei leicht erhöhter Temperatur in das entsprechende Acetat 63b überführen. Dagegen erfordert die Acetylierung des epimeren Alkohols drastischere Bedingungen, um eine vollständige Umsetzung zu erzielen. Nach 30-stündigem Erhitzen in Benzol in Gegenwart äquimolarer Mengen Acetanhydrid und DMAP wurde laut NMR-Spektrum ein Gemisch der Acetate 63b und 64b isoliert. Reines Acetat 64b konnte durch Abbruch der Acetylierung nach 6 h (ca. 30-proz. Umsatz) und nachfolgender sorgfältiger Chromatographie gewonnen werden.

Formelschema V

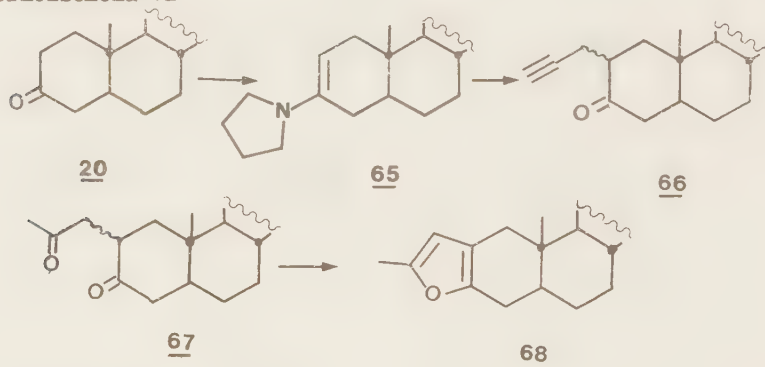


2.6. 2'-Methyl-5 α -cholesteno(3,2-b)furan
2'-Methyl-5 α -cholesteno(2,3-b)furan

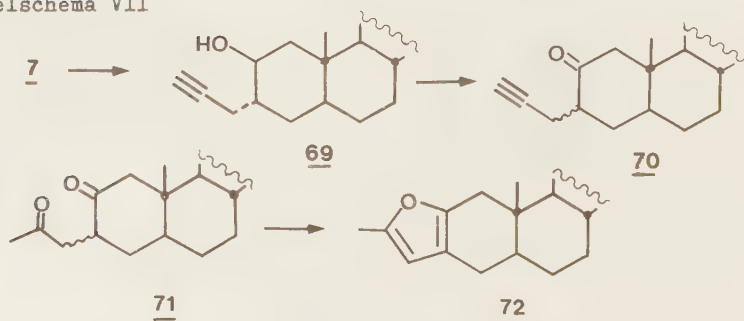
Die $\alpha,\alpha\beta$ -trialkylsubstituierten Furane 68 und 72 sind durch Cyclisierung³³⁾ der α -Acetonylketone 67 bzw. 71 in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol darstellbar.

Vorstufen dieser Verbindungen sind die α -Propargylketone 66 und 70, die durch Alkylierung des Enamins 65 mit Propargylbromid in Dimethylformamid bzw. durch Reaktion des Epoxids 7 mit Propargylmagnesiumbromid und nachfolgender Jones-Oxidation des Alkohols 69 entstanden. Quecksilber-katalysierte Wasseranlagerung in Tetrahydrofuran³⁴⁾ ergab in guter Ausbeute die gewünschten 1,4-Diketone. Die Massenspektren der Furane spiegeln den dominierenden Einfluß der RDA-Spaltung wider.

Formelschema VI

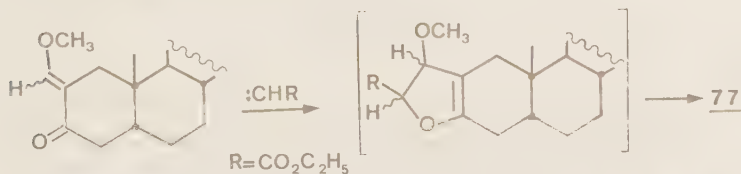


Formelschema VII



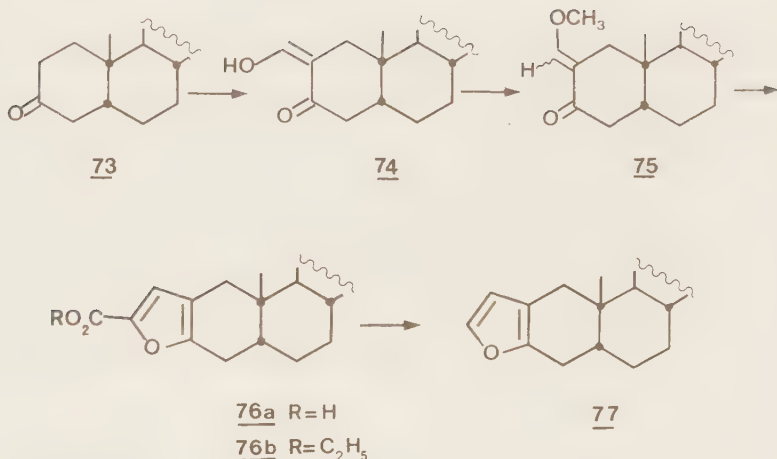
2.7. 5 β -Cholesteno(3,2-b)furan

Das gemeinsame Merkmal der bisher geschilderten Furansynthesen besteht darin, daß die für den Ringschluß benötigten Kohlenstoffatome C- α' und C- β' als Einheit durch Öffnung eines Epoxids mit einer geeigneten Grignardverbindung oder auch durch Alkylierung eines Ketons via Enamin-Synthese eingeführt wurden. In einer weiteren Variante, bekannt geworden durch Arbeiten von Storm und Spencer²⁾, werden die beiden C-Atome in zwei getrennten Schritten angefügt. Dazu wird im letzten Reaktionsschritt ein α -(Methoxymethyler)keton mit Diazoessigester zum α' -Furancarbonsäureester umgesetzt. Es handelt sich dabei vermutlich um eine 1,4-Addition von Ethoxycarbonylcarben an das ungesättigte Keton und nachfolgender Methanolabspaltung.



Entsprechend dem Formelschema VIII wurde der Furan 77 dargestellt. Koprostanon (72), erhalten durch Hydrierung von Cholest-4-en-3-on (32) in basischem Milieu³⁵⁾, wurde unter Standardbedingungen formyliert^{36,37)} und mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumethylester zum Enolether 72 umgesetzt. Auf eine Reinigung des Enolethers wurde wegen der Hydrolyseempfindlichkeit und der großen Verluste bei der Chromatographie verzichtet. Das Rohprodukt wurde daher sofort bei 160°C mit ca. 5 Moläquivalenten Diazoessigester in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfersulfat versetzt. Der Ester 76b konnte in etwa 2%iger Ausbeute nach zweifacher Chromatographie isoliert werden.

Formelschema VIII



Auffällig im UV-Spektrum des Esters ist die ausgeprägte Feinstruktur der längstwelligen Bande mit einer Progression der Banden zwischen 690 und 850 cm⁻¹. Das Massenspektrum zeigt neben dem Moleküllonenpeak die beiden Fragmente, die aus der RDA-Reaktion stammen. Im Bereich von 3500-2400 cm⁻¹ ist im IR-Spektrum von **76a** die charakteristisch breite OH-Bande der Carbonsäure zu erkennen. Die Wellenzahl der Carbonylbande ist gegenüber der des Esters um 25 cm⁻¹ erniedrigt und beträgt 1690 cm⁻¹. Die längstwellige UV-Bande weist im Gegensatz zu der des Esters bei unveränderter Lage keine Schwingungsfeinstruktur auf. Die Säure decarboxylierte durch Erhitzen in Dimethylacetamid in Gegenwart von Cu-Pulver und lieferte in befriedigender Ausbeute das Furan **77**.

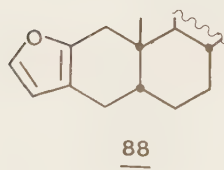
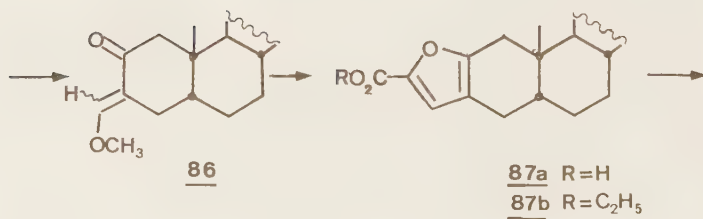
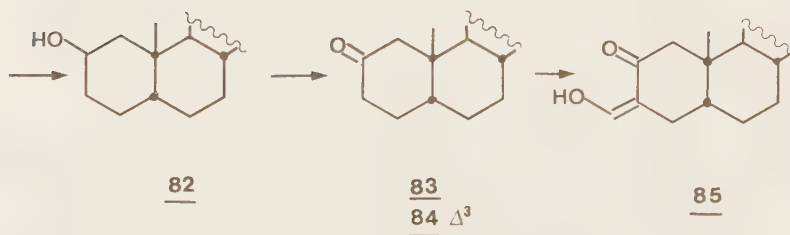
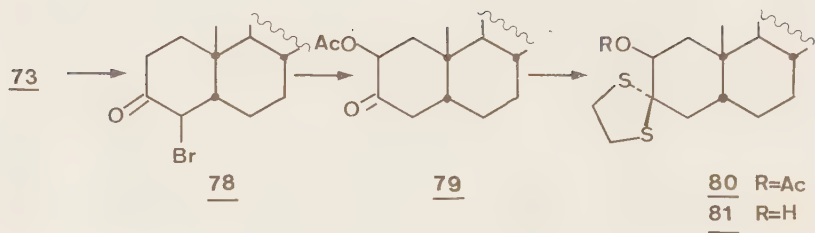
2.8 5 β -Cholestenc(2,3-b)furan

Zur Synthese des Furans 88 wurde Koprostanon nach bekannten Methoden in das 2-Keton 83 umgewandelt. Acetolyse^{35,38a)} des Bromketons³⁵⁾ 78 führte in 40%iger Ausbeute zu 23-Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (79). Das nach den üblichen Verfahren erhaltene Ethylendithioacetel 80 wurde alkalisch hydrolysiert und mit Raney-Nickel W-2 reduktiv entschweifelt. Während bei der Umsetzung mit käuflichem Raney-Nickel keine ungesättigten Nebenprodukte entstanden, wurde nach einer zweiten Entschwefelung mit selbsthergestelltem Nickel ein Gemisch aus gesättigtem und dem teilweise dehydrierten Alkohol isoliert. Eine Auftrennung der Ketone war nach der Oxidation nach Jones möglich.

Die ungesättigte Verbindung mit der Masse m/e 384 zeigt im NMR-Spektrum zwei doppelte Dubletts bei $\delta=6,65$ ppm (J=10 und 1,5 Hz) bzw. 6,0 ppm (J=10 und 2,5 Hz) und zwei Dubletts bei $\delta=6,0$ ppm (J= 16 Hz; Signale sind verbreitert) und 2,1 ppm (J= 16 Hz). Das IR-Spektrum weist eine Carbonylbande bei 1665 cm^{-1} auf. Im UV-Spektrum liegt das Absorptionsmaximum bei 233 nm ($\epsilon=6470$). Diese spektroskopischen Eigenschaften lassen sich sehr gut mit denen des bisher unbekannten 5 β -Cholest-3-en-2-on 84 vereinbaren. Sein Hydrierungsprodukt war identisch mit dem gesättigten Keton 83. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Keton 83 wurde analog 72 formyliert, in den Enolether überführt und mit Diazoessigester zum Produkt 87b umgesetzt. Die Verbindung hat ähnliche spektroskopische Eigenschaften wie der Ester 76b. Decarboxylierung der freien Säure 87a ergab das gewünschte Furan 88.

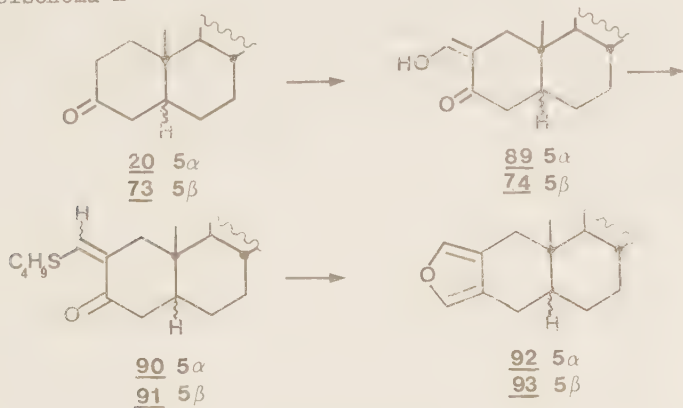
Formelschema IX



2.9. 5α -/ 5β -Cholestano(2,3-c)furane

Die Verbindungen 92 und 93 sind Beispiele für β, β' -disubstituierte Furane, die nach der von Garst und Spencer entwickelten Methode³⁹⁾ leicht darzustellen sind. Wie aus Formelschema X hervorgeht, wurde das α -Hydroxymethylen-keton 89³⁵⁾ nach Ireland⁴⁰⁾ unter modifizierten Bedingungen⁴¹⁾ in das α -n-Butylthiomethylen-keton 91 überführt. Dies reagierte mit Dimethylsulfoniummethyld⁴²⁾ zum unbeständigen Zwischenprodukt 2'-n-Butylthio-2,5'-dihydrofuran. Entschweifung mit HgCl_2 lieferte in sehr guter Ausbeute 93. Völlig analog wurden die 5β -Verbindung 93 und das C-4 disubstituierte Furan 104 dargestellt.

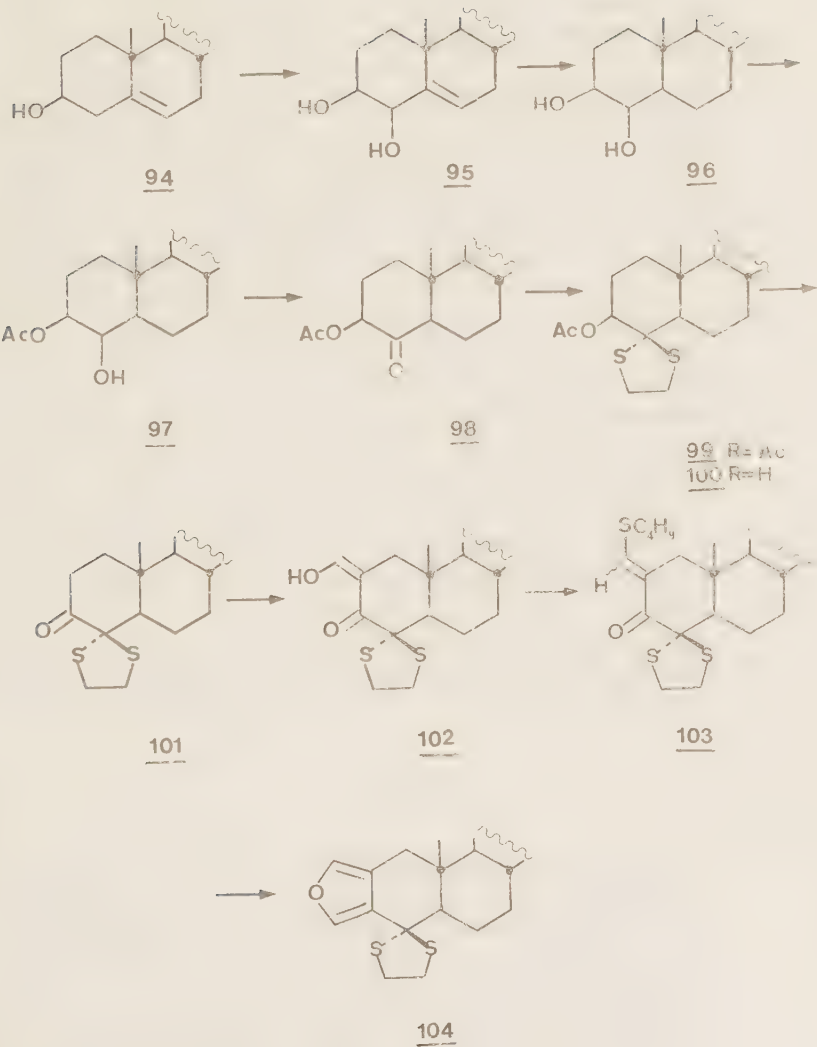
Formelschema X



Keton 101 wurde in einer Ausbeute von ca. 3% bezogen auf das Ausgangsprodukt 91 gewonnen. Allyloxydation von Cholesterin (94) mit Selenioxyd führte zum Diol 95⁴³⁾. Die nachfolgende Hydrierung von 95 in Essigsäure mit Pt als Katalysator⁴⁷⁾ wurde nach der Aufnahme von ca. 2 Moläquivalenten Wasserstoff

abgebrochen. Aus dem sehr komplexen Reaktionsgemisch konnten die überhydrierten unpolaren Kohlenwasserstoffe durch Extraktion mit Petrolether entfernt werden. Der Rückstand setzte sich laut NMR-Spektrum und DC-Analyse größtenteils aus den gesättigten und ungesättigten Diolen 96 bzw. 95 und 3β -Cholestanol zusammen. Durch Umsetzung mit halbäquivalenten Mengen Acetanhydrid in Pyridin wurde eine bevorzugte Acylierung der sterisch weniger gehinderten 3β -OH-Gruppe erreicht⁴⁴⁾. Nach der Oxidation des rohen Reaktionsgemisches mit CrO_3 in Essigsäure konnte das gewünschte 3β -Acetoxy-4-keton 98⁴³⁾ säulenchromatographisch abgetrennt werden. Als weitere Schritte schlossen sich die Dithioacetalisierung von 98, alkalische Hydrolyse und Oxidation des resultierenden Alkohols 100 mit Pyridiniumchlorochromat⁴⁶⁾ zum 3,4-Diketon-4-monodithioacetal 101 an. Auch dieses Keton ließ sich nach der Formylierung (102) und Thioenoletherbildung (103) glatt in das 4,4-disubstituierte Furan 104 überführen. Dagegen blieben die Versuche, das Dithioacetal unter den üblichen Methoden zu hydrolysieren, ohne Erfolg.

Formelschema XI



3. Spektroskopischer Teil

3.1. IR-Spektroskopie

Die NMR- und UV-Spektroskopie sind sicherlich die geeignetsten Methoden, um den Furanring nachzuweisen. Im Vergleich dazu kann dieses Strukturelement durch eine IR-Analyse weniger leicht identifiziert werden. Im Lösungsspektrum erscheinen mehrere mäßig intensive Banden im Bereich zwischen 1650-1500 und im "finger-print"-Gebiet zwischen 1160-850 cm^{-1} . Typisch für β - sowie α, β -disubstituierte Furane⁴⁷⁾ sind scharfe Schwingungsbanden bei 1500 und 900 cm^{-1} , die gegenüber den anderen bei 1640, 1600, 1160, 1130 und 1040 cm^{-1} relativ stark sind. In den α, β, β' -trisubstituierten Verbindungen ist die Bande bei 1500 cm^{-1} auf 1560 cm^{-1} verschoben worden. Eine noch stärkere Verschiebung ist bei den α, β, β' -trisubstituierten Furanen zu beobachten.

β, β' -Disubstituierte Verbindungen sind leicht an den starken Schwingungsbanden bei 1040 und 895 cm^{-1} zu erkennen. Dagegen fehlen die Banden oberhalb von 1500 cm^{-1} fast völlig.

Die Wellenzahl der Carbonylbande in den Furan-ketonen ist durch die Konjugation mit dem Furanring auf 1675 cm^{-1} herabgesetzt.

3.2. ^1H -NMR-Spektroskopie

In der nachfolgenden Tabelle sind die NMR-Daten der Furano-sterioide zusammengefaßt. Angegeben sind die Verschiebungen der Furanprotonen α' - und β' -H bzw. der Methylgruppe an diesen C-Atomen und die Signallagen der angularen Methylgruppen CH_3 -18 und CH_3 -19 des Steroidgerüsts.

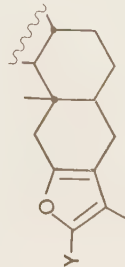
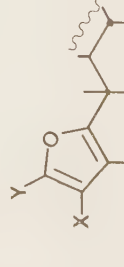
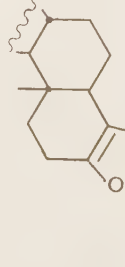
Für Furan wird ein AA'XX'-Spektrum gefunden⁴⁸⁾. Durch den Einfluß des stark elektronegativen Heteroatoms absorbiert das α -Proton bei tieferem Feld als das β -Proton. In den Furanosteroiden führt die Substitution zu einer diamagnetischen Verschiebung um ca. 0,4 ppm. Die Signale erscheinen bei

$\delta = 7,0$ (α' -H) bzw. $6,0$ ppm (β' -H). Zwischen beiden Protonen besteht eine Kopplung von $1,5-2$ Hz. Der Substitutionseffekt durch die β' -Methylgruppe auf das α' -Proton äußert sich in einer Änderung der Verschiebung um $0,1$ ppm zu höherem Feld. Sehr viel stärker ist diese diamagnetische Verschiebung durch die CH_3 -Gruppe in der α' -Position. Das Signal des benachbarten Protons wird um $0,5-0,6$ ppm verschoben. Die allylische Kopplung beträgt ca. $1,5$ Hz. Sie scheint bei den α, α', β -trisubstituierten Furanen (68, 72) geringer zu sein, wie an den kleineren Halbwertsbreiten der Methylsignale zu beobachten ist. Der Ethoxycarbonylrest am α' -Kohlenstoffatom bewirkt eine paramagnetische Verschiebung des δ -Wertes von β' -H um $0,7-0,8$ ppm.

Für die Entscheidung, ob ein 5α - oder 5β -konfiguriertes Derivat vorliegt, ist die Verschiebung der angularen Methylgruppe an C-10 von entscheidender Bedeutung. Generell läßt sich feststellen, daß in der trans-Reihe diese Methylgruppe bei viel höherem Feld absorbiert als in der cis-Reihe⁷⁾. Der Unterschied beträgt bei den vorliegenden Steroiden wie aus Tabelle I hervorgeht $0,30$ bis $0,33$ ppm.

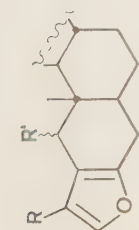
Bei den vier Furano-ketonen (57, 58, 59 bzw. 60) wirkt die Keto-Gruppe in der 1- bzw. 3-Position sowohl auf die angular Methylgruppe als auch auf den β' -Substituenten (H oder CH_3) entschirmend.

Tab. 1

		Chemische Verschiebung δ (ppm)			
		α -H(CH ₃)	β -H(CH ₃)	CH ₃ -19	CH-18
		Konfig. an C-5			
	X	Y			
	H	H	7,15	6,07	0,69
	CH ₃	H	7,09	1,90	0,69
	H	CH ₃	2,15	5,46	0,66
	H	H	7,05	5,92	0,65
	H	CO ₂ C ₂ H ₅	—	6,85	0,69
	H	H	7,10	6,07	0,69
	CH ₃	H	7,00	1,88	0,68
	C ₂ H ₅	H	6,75	—	0,65
	H	CH ₃	2,13	5,50	0,67
	H	H	7,11	6,21	0,64
	H	CO ₂ C ₂ H ₅	—	7,00	0,65
	H	H	7,09	5,92	0,73
	CH ₃	H	6,68	1,83	0,70
	H	H	7,06	6,00	0,68
	H	H	7,00	5,93	0,64
	CH ₃	H	6,93	1,88	0,65
	H	H	7,00	6,13	0,72
	H	H	7,00	6,13	0,72

α' -H(CH₃) β -H(CH₃) CH₃-13 CH₃-18

R
H
CH₃
CH₃
CH₃
CH₃
CH₃
CH₃



α
 α
 α
 α
 α
 α
 α
 α

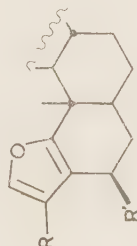
7,13
6,90
6,80
6,87
6,73
6,77

6,43
2,10
1,95
1,88
1,97
1,71

1,03
1,02
0,67
0,73
0,82
0,92

0,68
0,69
0,65
0,67
0,67
0,66

H
CH₃
H
H
H
CH₃
CH₃



α
 α
 α
 α
 α
 α
 α

7,20
6,87
7,11
7,18
6,80

6,55
2,15
6,25
6,17
1,97

1,19
1,18
1,07
1,17
1,07

0,73
0,73
0,72
0,73
0,70



α
 β
 α

7,02
7,04
7,25/6,82

0,73
1,07
0,83

0,67
0,64
0,65



4. Stereochemie und Circular dichroismus

Bislang gibt es nur vergleichsweise wenige Arbeiten⁴⁹⁻⁵¹⁾, die sich mit den chiroptischen Eigenschaften des Furan-Chromophors beschäftigen. Das Datenmaterial ist nicht zuletzt deswegen so spärlich, weil keine weiteren Chromophore im Molekül vorhanden sein dürfen. Zudem blieb es bei der phänomenologischen Beschreibung der experimentell ermittelten Eigenschaften. Ungeklärt ist bisher, welche Elektronenübergänge für die beobachteten Cotton-Effekte verantwortlich sind. Regeln über Zusammenhänge zwischen Vorzeichen des Cotton-Effektes, seiner Größe und der Stereochemie, wie man sie bereits für eine Vielzahl von anderen Chromophoren aufgestellt hat, gibt es daher noch nicht.

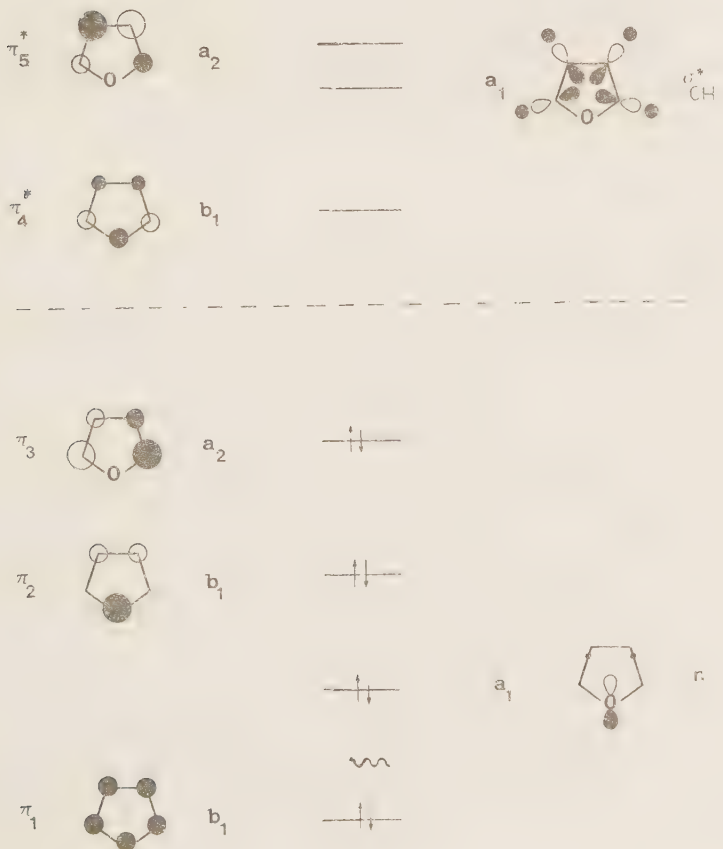
4.1. Elektronenstruktur des Furans

Furan zählt wie Pyrrol, Thiophen, Selenophen und Tellurophen zu den heteroaromatischen Verbindungen mit insgesamt sechs π -Elektronen. Vier π -Elektronen stammen aus dem konjugierten Dien-Teil und die restlichen beiden aus einem geeigneten p-Orbital des jeweiligen Heteroatoms. Dies führt zu drei besetzten und zwei virtuellen Molekülorbitalen (MO) vom π -Typ.

Eine wertvolle Methode zur Bestimmung der energetischen Reihenfolge besetzter MOs ist unter Anwendung von Koopmans' Theorem⁵²⁾ die Photoelektronen-(PE)-Spektroskopie. Das PE-Spektrum des Furans ist von mehreren Autoren⁵³⁻⁵⁵⁾ veröffentlicht worden, wobei allerdings nur durch Derrick et al.⁵⁵⁾ eine Zuordnung der MOs erfolgte. Desweiteren liegen zahlreiche semiempirische⁵⁶⁻⁵⁹⁾ und ab-initio-Berechnungen⁶⁰⁻⁶²⁾ zur Elektronenstruktur vor. Übereinstimmend werden zwei π -Orbitale als die beiden höchsten besetzten MOs angesehen. Orbital π_3 (HOMO) besitzt a_2 - und das energetisch tieferliegende Orbital π_2 -Symmetrie. Die weiteren Zuordnungen sind teilweise strittig. Das π_1 -MO liegt energetisch sehr tief.

Nach neueren ab-initio-Berechnungen^{60,61)} werden zwischen diesem und π_2 vier MOs vom σ -Typ platziert. Das niedrigste unbesetzte MO (LUMO) ist nach der Rechnung⁶¹⁾ π_4^* mit b_1 -Symmetrie. Im nachfolgenden MO-Termschema sind die höchsten besetzten und die drei ersten virtuellen Molekülorbitale⁶³⁾ angeführt.

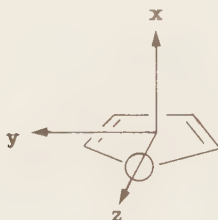
Abb. 2



4.2. Elektronenübergänge

Für eine Diskussion der Elektronenübergänge sind gruppentheoretische Betrachtungen ungemein hilfreich. Dazu liegt in Tabelle 2 die Charakterentafel der für den Furan-Chromophor maßgeblichen Punktgruppe C_{2v} vor. Die Tabelle enthält zusätzlich die irreduziblen Darstellungen, nach denen sich die elektrischen und magnetischen Übergangsmomente transformieren. Die Tabelle ist entsprechend den Empfehlungen der IUPAC⁶⁴⁾ aufgebaut. Die z-Achse des Koordinatensystems (Abb. 3) stellt die zweizählige Drehachse dar. Die x-Achse befindet sich dann senkrecht zur Molekülebene, womit auch die y-Achse festliegt.

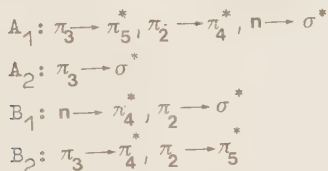
Abb. 3



Tab.2 Charakterentafel der Punktgruppe C_{2v}

C_{2v}	I	C_{2z}	σ_{xz}	σ_{yz}	μ	m
A_1	1	1	1	1	z	
A_2	1	1	-1	-1		z
B_1	1	-1	1	-1	x	y
B_2	1	-1	-1	1	y	x

Denkbare Elektronenübergänge aus den oberen besetzten in die unteren unbesetzten MOs besitzen demnach die folgenden Konfigurationen:

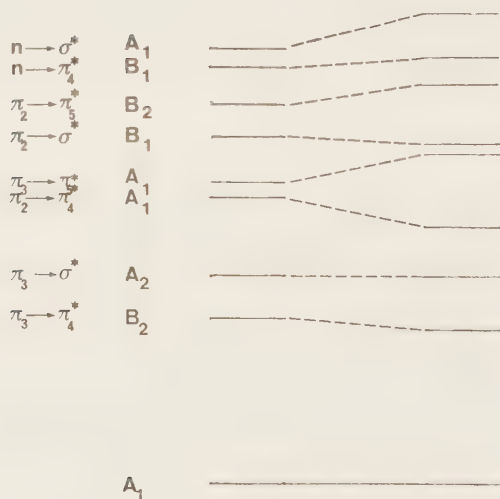


Es handelt sich hierbei um sog. Valence-shell-Übergänge im Gegensatz zu Rydberg-Übergängen - z.B. $\pi_3 \rightarrow 3s, \pi_3 \rightarrow 3p$ -, die nicht mit in die Aufstellung übernommen wurden, da derartige Anregungen in kondensierter Phase kaum auftreten sollten⁶⁵⁾.

Das UV-Spektrum des Furans ist in der Vergangenheit von mehreren Autoren untersucht worden^{66,67)}. Eine Deutung der Spektren beschränkt sich hauptsächlich auf das Auffinden von Rydberg-Serien, aus denen sich Ionisationspotentiale extrapolieren lassen. Diese IPs sind aber für eine Aufklärung der Elektronenstruktur kaum von großem Nutzen. Eine ausführliche Klassifikation der Absorptionsbanden aufgrund der experimentell beobachteten Eigenschaften stammt von Robin⁶⁸⁾. Entsprechend theoretischen Berechnungen^{56,57,69)}, die die Konfigurationswechselwirkung einfach angeregter Zustände einbeziehen, ist die erste Singlett-Anregung mit dem Übergang $\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$ verknüpft. In einer neueren Arbeit⁶⁹⁾ werden auch doppelt angeregte Zustände berücksichtigt. Starke Konfigurationswechselwirkungen könnten eine A_1 -Kombination energetisch tief legen. Es ist daher nicht ohne weiteres vorherzusagen, welcher Singlett-Zustand - 1B_2 oder 1A_1 - der energieärmste sein wird. Im Zusammenhang mit der Berechnung theoretischer Spektren sei auf eine skeptische Äußerung Robin's hingewiesen^{68a)}.

Für den Furan-Chromophor läßt sich das folgende Zustandsdiagramm aufstellen. Der Einfluß der Konfigurationswechselwirkung ist qualitativ angedeutet; dabei wird die A_1 -Aufspaltung als mäßig groß angenommen.

Abb. 4



4.3. Phänomenologische Beschreibung der UV- und CD-Spektren

Die Abbildungen 13 bis 18 geben die CD-Spektren (wenn nicht anders angegeben in Isooctan) der di- und trisubstituierten Furane wieder.

Auffällig ist die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Cotton-Effekte. 1 weist in Acetonitril eine breite, stark unsymmetrische Bande auf, deren Hauptmaximum bei 211 nm liegt. In Isooctan erscheint das Maximum bei 212 nm. $\Delta\epsilon$ hat sich von +1,4 auf +2,7 vergrößert. Dieses Phänomen ist auch bei dem trisubstituierten Furan 2 festzustellen, dessen CD-Bande um 220 nm symmetrischer erscheint als die von 1. $\Delta\epsilon$ verdoppelt sich von +1,5 auf +3,1 beim Übergang von Acetonitril zu Isooctan. Das CD-Spektrum der zu 2 isomeren Verbindung 68 weist wiederum eine stark unsymmetrische Bande auf, deren Maximum in beiden Lösungsmitteln bei 232 nm liegt. Die $\Delta\epsilon$ -Werte betragen +1,1 bzw. +1,6. Obwohl beim Übergang von Acetonitril zu Isooctan die $\Delta\epsilon$ -Werte der Bande beträchtlich größer werden, sind die entsprechenden Halbwertsbreiten nahezu gleich. Daher sind die großen Intensitätsänderungen nicht allein durch Verschiebung zweier Banden beim Lösungsmittelwechsel zu erklären.

In den Spektren von 1 und 2 taucht im Bereich von 240-250 nm eine negative Bande auf. 1 zeigt sie nur in Acetonitril, 2 hingegen mit größerer Intensität in beiden Lösungsmitteln. In den UV-Spektren wird die Bandenlage nahezu kaum durch die zusätzliche Methylsubstitution in der β' - bzw. α' -Position beeinflusst. Das Maximum wird bei 220 bis 221,5 nm gefunden.

Die Verbindungen 17, 18 und 72 weisen jeweils einen negativen Cotton-Effekt bei 226 nm (17, 72) bzw. 231 nm (18) und einen schwächeren positiven im Bereich von 205 bis 210 nm auf. Das Spektrum der ethylsubstituierten Verbindung 19 ist praktisch identisch mit dem von 18. Im Spektrum von 72 kann wiederum in beiden Lösungsmitteln eine positive Vorbande bei 245 nm beobachtet werden. Das UV-Maximum aller vier Substanzen liegt übereinstimmend bei 220 nm. Im fol-

genden soll daher auf die Angabe der Lage des UV-Maximums verzichtet werden. Die bereits geschilderten Beispiele haben gezeigt, daß die Absorptionen sämtlich in einem schmalen Bereich von 220 bis 222 nm auftauchen. Auch wird deutlich, daß die zusätzliche Alkylsubstitution durch Methyl- oder Ethylreste nur eine sehr geringe bathochrome Verschiebung um maximal 1-2 nm gegenüber den Referenzverbindungen bewirkt.

Das in der 1,2- Position des A-Ringes ankondensierte Furan 30 zeigt im CD-Spektrum zwei negative Effekte bei 229 bzw. 215 nm. Bei der methylsubstituierten Verbindung 31 ist nur noch eine stark negative Bande bei 225 nm zu erkennen. Zusätzlich erscheint bei 244 nm eine kleine positive Vorbande sehr geringer Intensität ($\Delta\epsilon = 0,03$ in Isooctan).

Das Spektrum von 32 ist gekennzeichnet durch zwei gleichstarke Effekte mit unterschiedlichem Vorzeichen. Die erste Bande bei 224 nm ist positiv, die zweite bei 204 nm negativ.

Der Kurvenverlauf der CD-Banden einiger 5 β -konfigurierter Furansteroide weist auffällige Veränderungen auf. Das Spektrum von 77 bietet noch das "übliche" Bild mit einer negativen Bande bei 224 nm und einer schwächeren positiven um 203 nm. In den Spektren der Verbindungen 48, 49 und 88 erscheinen die Maxima in einem deutlich kürzerwellig liegenden Bereich. Furan 88 zeigt eine breite negative Bande mit einem schwach ausgeprägten Maximum um 210 nm. Ein Cotton-Effekt, der nur als Schulter ausgebildet ist, kann um 230 nm lokalisiert werden. Die $\Delta\epsilon$ -Werte sind in Isooctan und Acetonitril wiederum stark unterschiedlich. Interessanterweise ist jedoch das im sehr polaren Trimethylphosphat aufgenommene CD-Spektrum praktisch identisch mit dem im unpolaren Isooctan.

Furan 48 weist im CD-Spektrum zwei Effekte mit positivem Vorzeichen auf. Auch hier ist eine nur als Schulter um 230 nm auftretende Bande neben einer sehr viel stärkeren bei 206 nm zu erkennen. Die Methylsubstitution in 49 sorgt für eine bathochrome Verschiebung des letzteren CD-Maximums auf

216 nm. Außerdem kann eine negative Vorbande um 240 nm in beiden Lösungsmitteln beobachtet werden.

Die beiden in der β, β' -Position disubstituierten Furane 92 und 93 ergeben CD-Spektren mit in etwa spiegelbildlichem Bandenverhalten. Die große Bande bei 225 nm der 5a-konfigurierten Verbindung ist negativ. Die kürzerwellig auftretende Bande um 208 nm ist hingegen sehr viel schwächer und hat ein positives Vorzeichen. Die umgekehrten Vorzeichen gelten für das 5 β -Produkt 92. Bei beiden Substanzen nimmt in Acetonitril als Lösungsmittel die Rotationsstärke des kürzerwelligen Effektes zu.

Von einigen Verbindungen sind Tieftemperatur-Spektren im unpolaren Lösungsmittelgemisch Methylcyclohexan/Isopentan (1:3) aufgenommen worden. Die Messungen ergaben eine starke Temperaturabhängigkeit der Vorbande um 240 nm. Bereits bei -100°C ist diese Bande nicht mehr zu beobachten. Eine Ausnahme bildete lediglich die Verbindung 72. Hier verschwindet der Effekt erst bei -150°C . Dagegen verändern sich Form und Größe der kürzerwelligen Banden kaum.

4.4. Zuordnung der elektronischen Übergänge

Das vorliegende Spektrenmaterial zeigt, daß im Bereich von 250 bis 190 nm mindestens vier Banden auftauchen.

1. Bande : 240-250 nm
2. Bande : 220-230 nm
3. Bande : 205-220 nm
4. Bande(n): unterhalb 200 nm

Die im allgemeinen sehr schwache Vorbande um 240 nm ($|\epsilon| = 0,07 - 0,3$) kommt sowohl im völlig unpolaren Isooctan als auch im sehr polaren Acetonitril - teilweise sogar noch stärker ausgeprägt - zum Vorschein. Es kann sich daher um keine Rydberg-Bande handeln. Ein Übergang dieser Art sollte in kondensier-

ter Phase kaum auftreten⁶⁵⁾; zudem müßte er dann in polaren Lösungsmitteln völlig zum Verschwinden gebracht werden können. Andererseits verschwindet dieser Effekt wie beschrieben beim Abkühlen auf etwa -40°C . Es handelt sich mit sehr großer Wahrscheinlichkeit um eine "heiße Bande"; d.h. um einen Elektronenübergang aus dem bereits schwingungsangeregten elektronischen Grundzustand.

Alternative Möglichkeiten wie a) Solvatationseinflüsse, b) unterschiedliche Schwingungsserien des angeregten Zustands oder c) eine Singulett-Triplett-Anregung sind sehr unwahrscheinlich. Die Möglichkeiten b) und c) werden durch die Ergebnisse der temperaturabhängigen Messungen hinfällig. Solvatationseinflüsse dürften sich bei so unpolaren Substanzen nicht so stark auswirken.

Es verbleiben somit zwei Cotton-Effekte im Bereich von 200-230 nm. In einigen Spektren sind die Maxima der beiden Banden deutlich ausgeprägt. Man muß sich jedoch verdeutlichen, daß es nur scheinbare Maxima sind. Durch Bandenüberlappung allein muß bereits eine Verschiebung der beiden CD-Banden erfolgen. Aber ganz offensichtlich liegt Bande I längerwellig und Bande II kürzerwellig als 220 nm.

Auffällig ist, daß sich die Bandenlage im UV-Spektrum bei der unterschiedlichen Substitution kaum ändert. Im CD-Spektrum treten hingegen deutliche Bandenverschiebungen auf. Es wird daher bei der Zuordnung der elektronischen Übergänge in diesem Bereich von der folgenden Arbeitshypothese ausgegangen:

Es handelt sich um zwei Banden, von denen die eine elektrisch dipol-erlaubt, die andere hingegen elektrisch dipol-verboten ist.

Sieht man sich das MO-Termschema an (Abb. 2), so sollte man erwarten, daß die erste Bande vom B_2 -Typ ist. Starke Konfigurationswechselwirkung mit doppelt angeregten Zuständen⁶⁹⁾ könnten auch eine A_1 -Kombination energetisch tiefer legen. Die elektrischen Übergangsdipolmomente der wechselwirkenden

A_1 -Konfigurationen sollten in dieser energetisch tiefstliegenden Kombination antiparallel orientiert sein. Die Momente werden sich nicht völlig kompensieren. Trotzdem ist eine nur sehr mäßige Absorption zu erwarten. Es ist kaum wahrscheinlich, daß eine solche Anregung die Ursache für eine UV-Bande mit einem ϵ von über 6000 ist. Die Bande I im CD-Spektrum wird daher dem Übergang $\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$ ($A_1 \rightarrow B_2$) zugeordnet.

Der zweite Übergang soll elektrisch verboten sein und muß daher vom Typ $A_1 \rightarrow A_2$ sein. Die zweite Möglichkeit, daß es sich um die bereits erwähnte A_1 -Kombination mit niedriger Energie handelt, ist unwahrscheinlich. Auch bei zusammenfallenden CD-Banden ändert sich das UV-Spektrum praktisch nicht. Furan selbst gibt neben der intensiven Bande bei 205 nm, die dem $A_1 \rightarrow B_2$ -Übergang zugeschrieben wird, eine Linie im Dampfspektrum, die zu einer Rydberg-Anregung gehören soll⁽⁶⁸⁾. Es wurde bereits bei der schwachen Vorbande um 240 nm diskutiert, daß Rydberg-Übergänge bei Messungen in stark polaren Lösungsmitteln nicht berücksichtigt zu werden brauchen. Es handelt sich daher bei der Bande II eher um einen $\pi_3 \rightarrow \sigma^*$ - als um einen $\pi_3 \rightarrow 3s$ -Übergang.

4.5. Vorzeichenregel der Bande II

Die $A_1 \rightarrow A_2$ -Anregung ist elektrisch verboten, hat aber ein relativ starkes magnetisches Moment entlang der C_2 -Achse. Das dazu korrespondierende Übergangsmoment μ_z kann unter dem Einfluß der chiralen Umgebung nur von einem $A_1 \rightarrow A_1$ -Übergang "gestohlen" werden. Intrachromophoral kann dies beispielsweise ein $\pi_2 \rightarrow \pi_4^*$ - bzw. $\pi_3 \rightarrow \pi_5^*$ -Übergang sein. Ein $n \rightarrow \sigma^*$ -Übergang weist formal ebenfalls ein μ_z auf, das aber wegen der geringen Überlappung außerordentlich klein sein muß. Die Störungsrechnung gibt an, wie die Mischung der beiden Übergangsmomente vorgenommen werden muß. Zwei Störmechanismen stehen zur Diskussion. Das Auftreten eines Cotton-Effektes wird einmal durch die Mischung von Orbitalen unglei-

cher Symmetrie oder durch die Mischung von angeregten Zuständen verschiedener Symmetrie ermöglicht⁷⁰⁾.

In den Furanosteroiden ist die 2. Sphäre chiral. Die Beimischung von π^* -Charakter (vom π_4^* - oder π_5^* -MO) wird durch die benachbarte chiral angeordnete σ -Bindung hervorgerufen. Das energetisch tiefstliegende σ^* -MO im Furan hat a_1 -Symmetrie. Verknüpfung mit einem helikalen Cyclohexenring und Kombination mit einem σ^* -MO aus diesem gibt ein delokalisiertes MO. Soll es das tiefstliegende virtuelle dieses Typs sein, dann muß die günstige Kombination zwischen den beiden virtuellen MOs des Furans und des Cyclohexens gewählt werden⁷⁰⁾. Im delokalisierten MO sind damit die Koeffizienten wie folgt verteilt:

Abb. 5



Das fehlende elektrische Übergangsmoment μ_z wird hauptsächlich aus dem Übergang $\pi_3 \rightarrow \pi_5^*$ stammen. Wegen der Konfigurationswechselwirkung der A_1 -Zustände dürfte das μ_z der Kombination mit niedriger Energie (überwiegend $\pi_2 \rightarrow \pi_3^*$) zu klein sein. Das σ^* -MO liegt energetisch tiefer als das π_5^* -MO, daher hat man bei der Zumischung eines kleinen Anteils von π_5^* die energetisch günstige bindende Kombination aus diesen beiden zu benutzen⁷⁰⁾ und erhält $(\sigma^*)'$. (Abb. 6)

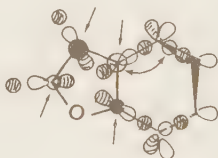


Abb. 6 $(\sigma^*)'$ -MO

Die kleinen kurzen Pfeile weisen auf die Orbitallappen des beigemischten π_5^* -MO hin.

Mit den in Abb. 7 für π_3 willkürlich gewählten Phasenvorzeichen erhält man bei der formalen Multiplikation von $\pi_3 \times (\sigma^*)'$ ein Produkt mit einem zu $\vec{m}$ parallelen $\vec{\mu}$ in der (+z)-Richtung. Bei der vorgegebenen absoluten Konformation soll der CD innerhalb der Bande II positiv sein. (Abb. 8)

Abb. 7

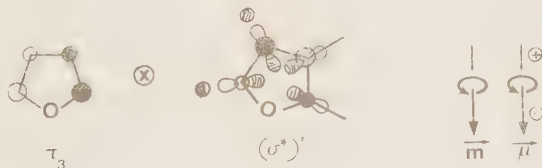


Abb. 8 Helizitätsregel



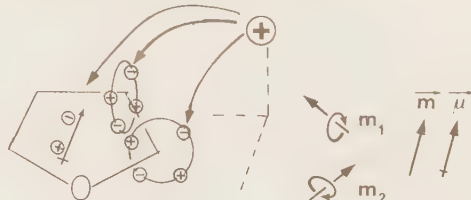
Die abgebildete absolute Konformation der 2. Sphäre ergibt einen positiven CD für den Übergang $\pi_3 \rightarrow \sigma^*$ (Bande II) α, β -disubstituierter Furane

Der Beitrag weiterer Sphären läßt sich aus einer Sektorregel abschätzen. Bei der Aufstellung einer allgemeinen Sektorregel sind Symmetriebedingte⁽⁷¹⁾ und orbitalbedingte⁽⁷⁰⁾ Knotenflächen zu berücksichtigen. Die symmetriebedingten sind die beiden Spiegelebenen des Chromophors. Deshalb ist mindestens eine Quadrantenregel zu erwarten. Die orbitalbedingten Knotenflächen vom π_3 -MO sind identisch mit den Spiegelebenen. Das σ^* -MO erzeugt einen im übrigen vernachlässigbaren "inneren Zylinder oder Kegel". Oktantencharakter erhält diese Sektorregel durch das Zielorbital π_5^* des beigemischten $\pi_3 \rightarrow \pi_5^*$ -Überganges.

Die Mischung der Übergänge bzw. angeregten Zustände durch die chirale Umgebung wird üblicherweise angesetzt als Störung des Skeletts durch die positiven Partialladungen der durch ihre Elektronen nicht völlig abgeschirmten Atomkerne. Die Anwendung der Störungsrechnung 2. Ordnung führt zum gleichen Ergebnis, wenn man negative Elektronenladungen als Störgruppen annimmt.

Abbildung 9 verdeutlicht die Wirkung einer solchen positiven Restladung im rechten hinteren oberen Oktanten auf das elektrische und magnetische Übergangsmoment. Bei der formalen Multiplikation der an der Anregung beteiligten MOs π und σ^* resultieren vier Quadrupole, von denen nur die der Restladung unmittelbar benachbarten in der Abb. 9 wiedergegeben wurden. Im übrigen ist ihre Wechselwirkung mit dem Monopol vernachlässigbar gering. Zwischen den Quadrupolladungen und der Drehung der Elektronenladung vom π -in das σ^* -MO besteht ein eindeutiger Zusammenhang⁷⁰⁾. Die Pfeile in Abb. 9 geben die zugehörige Drehrichtung an. Die Addition der magnetischen Teilmomente m_1 und m_2 führt zum Gesamtmoment $\vec{m}$. Für den Sektor, in dem sich die Störladung befindet, sind $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ parallel zueinander orientiert, der Beitrag zum CD ist positiv. Das Vorzeichen in den anderen Sektoren ergibt sich durch Umkehr bei jedem Durchtritt durch eine Knotenfläche.

Abb. 9



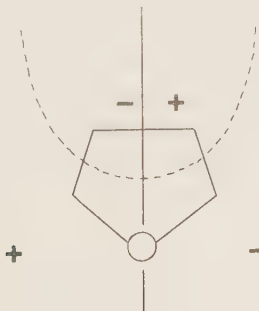
Wirkung eines positiven Monopols auf die beiden Übergangsmomente. Die Coulomb-Wechselwirkung ist sowohl mit dem Übergangsdipol als auch mit den beiden Übergangsquadrupolen in der günstigen Kombination zu wählen.

Die genaue Lage der orbitalbedingten Knotenfläche des π_5^* -MOs ist nicht bekannt. Sie ist keinesfalls eine Ebene wegen der unterschiedlichen Koeffizientenprodukte am α - bzw. β -C-Atom des Heterorings. Sind diese Produkte ungleich, dann wird in einer größeren oder kleineren Entfernung, die bedingt ist durch den Unterschied dieser Koeffizientenprodukte allein eine Quadrantenregel übrig bleiben. Es ist deshalb nur in der Nähe des Furan-Chromophors eine Regel mit acht Sektoren. Je größer die Differenz ist, desto kleiner wird der Bereich dieser möglicherweise bereits geschlossenen Knotenfläche sein⁷²⁾. Eine solche gekrümmte Knotenfläche wurde von Weigand für den Amid-Chromophor durch Rechnen bewiesen^{72a)}.

Nach Molekülmodellen liegt Ring A in einer helikalen Anordnung vor. Die Übereinstimmung zwischen erwartetem und experimentell ermitteltem Vorzeichen der Bande II der α, β -disubstituierten Furane ist sehr gut. Eine einzige Ausnahme bildet lediglich die 5β -konfigurierte Verbindung 22. Sie zeigt im Bereich um 208 nm einen positiven Cotton-Effekt. Entsprechend der aus Modellberechnungen resultierenden Polarizität der 2. Sphäre sollte die Bande ein negatives Vorzeichen aufweisen.

Offensichtlich wird hier der Beitrag der 2. Sphäre zum CD durch den der 3. Sphäre überkompensiert. Ein dazu notwendiger stark positiver Beitrag läßt sich aus der Sektorregel nur dann ableiten, wenn die Knotenfläche des π_5^* -MO geschlossen oder zumindest stark gekrümmt ist. Unter dieser Voraussetzung weist ein beträchtlicher Teil der zum CD beitragenden Atome in einen positiven Sektor. Denkbar ist ein Sektorregel, wie sie in Abb. 10 dargestellt ist. Die Krümmung der Knotenfläche des π_5^* -MO ist natürlich nur abgeschätzt.

Abb. 10 Sektorregel; Vorzeichen für die oberen Sektoren



Leitet man für die β,β -disubstituierten Furane 92 und 93 analog wie für die voranstehend beschriebenen Verbindungen eine Helizitätsregel ab, so wird für eine P-Helizität der 2. Sphäre ein negativer, für eine M-Helizität ein positiver CD erwartet. Die CD-Kurven von 92 bzw. 93 weisen um 210 nm jedoch jeweils die entgegengesetzten Vorzeichen auf. Daher dürfte der Beitrag der 2. Sphäre nur gering sein. Für das "Versagen" der Helizitätsregel können mehrere Gründe angeführt werden. Vielleicht ist die Helizität der 2. Sphäre nur schwach ausgeprägt und determiniert deswegen kaum das Vorzeichen des CD. Es ist auch möglich, daß sich wegen der räumlichen Nähe des Furansauerstoffs eine chiral angeordnete Bindung über das C-Atom in α -Stellung zum Heteroatom stärker auswirkt als über das C-Atom in der β -Position. In 92 bzw. 93 gehen die Bindungen nur vom β - und β' -Kohlenstoff aus. Die Sektorregel sollte aber weiterhin gültig sein. In Verbindung 92 ist vom Skelett her kein großer Beitrag zu erwarten. Der Beitrag ist schwach negativ bei Annahme einer geringen Krümmung des Steroidgerüsts. Ein positiver Beitrag wird durch die Methylgruppe an C-10 geliefert. Ähnliche Verhältnisse liegen bei dem 5β -konfigurierten Furan 93 vor. Eindeutige Zuordnungen der Beiträge sind kaum möglich, da sich am Modell die Einflüsse weitgehend kompensieren. Eine solche Interpretation der betreffenden CD-Spektren setzt voraus, daß der Beitrag der 2. Sphäre tatsächlich sehr gering ist.

4.6. Vorzeichen der Bande I

Der $A_1 \rightarrow B_2$ -Übergang ist elektrisch in y-Richtung, magnetisch in x-Richtung erlaubt. Ein Cotton-Effekt, der mit einem solchen Übergang verknüpft ist, kann sich aus zwei Termen zusammensetzen. Zu dem vorhandenen μ_y kann ein $m_{y,ind}$ zu dem m_x ein $\mu_{x,ind}$ unter dem Einfluß der chiralen Umgebung zuge-mischt werden. Die Terme können gleiches oder entgegengesetztes Vorzeichen aufweisen.

Die induzierten Momente müssen aus Übergängen vom B_1 -Typ stammen. Es bieten sich die beiden Übergänge $n \rightarrow \pi^*$ sowie $\pi_2 \rightarrow \sigma^*$ an. Nach einer Abschätzung ist das μ in der x-Richtung verschwindend klein, das m des erstgenannten Überganges mäßig groß. Die Anregung $\pi \rightarrow \sigma^*$ gibt auch nur jeweils ein schwaches μ in der x- bzw. m in der y-Richtung. Man wird erwarten dürfen, daß die Rotationsstärke eher von dem Anteil $\mu_y \otimes m_{y,ind}$ als von dem Term $m_x \otimes \mu_{x,ind}$ herrührt. Die Überlappung zwischen dem chiralen σ - und dem n-MO ist äußerst gering, sodaß die Ableitung einer Helizitätsregel wenig vielversprechend ist. Es ist besser, wie bei der Herleitung der Sektorregel für den kürzerwelligen Cotton-Effekt (Bande II) vorzugehen. Eine analoge Betrachtung unter Berücksichtigung Chromophor-naher Gruppen oder Bindungen führt zu folgendem Ergebnis:

- 1) die Vorzeichen beider Terme sind gleich;
- 2) bis auf zwei Verbindungen (39 und 88) stimmt das erwartete Vorzeichen der Bande I mit dem experimentell gefundenen überein.

Es kann dabei nicht ausgeschlossen werden, daß das fehlende Moment von anderen Zuständen kommt. Die nächsten B_1 -Zustände sind energetisch weiter weg, und so mag das fehlende Moment je nach Substitutionstyp einmal von dem einen, dann von einem anderen B_1 -Zustand "gestohlen" werden.

4.7. CD der Furan-alkohole

Die Spektren der Furan-alkohole (Abb. 19 und 20) belegen eindrucksvoll den Einfluß Chromophor-naher Gruppen oder Bindungen auf den CD. Die Verbindungen 61a, 62a bzw. 64a mit quasiäquatorial angeordneter OH-Gruppe weisen zwischen 250 und 200 nm zwei Cotton-Effekte auf. Gegenüber den unsubstituierten Vergleichsverbindungen 2, 30 und 31 hat die längstwellige Bande I das Vorzeichen gewechselt. Trotz der Bandenüberlappung ist eine Vergrößerung des kürzerwelligen Cotton-

Effektes festzustellen. Im Spektrum der Verbindung 63a mit quasiaxialem OH-Rest ist das Vorzeichen beider Effekte positiv, jedoch sind im Unterschied zu 2 die $\Delta\epsilon$ -Werte im Bereich der Bande II deutlich kleiner.

Im Gegensatz zu den unsubstituierten Referenzsubstanzen muß nun eine chiral angeordnete C-O-Bindung mitberücksichtigt werden. Eine chirale 2. Sphäre kann auch ohne einen geschlossenen Bindungszug vorliegen. Wichtig ist nur ein fixierter Torsionswinkel um die Bindung zwischen Chromophor und nächster chiral angeordneter Bindung.

Aus den Differenzkurven $\delta\Delta\epsilon$ in den Abbildungen 21 und 23 wird der unterschiedliche Einfluß einer quasiäquatorialen bzw. -axialen OH-Gruppe ersichtlich. Die Größe des CD-Beitrages R der C-O-Bindung ist abhängig vom Torsionswinkel ω .



Abb. 11 Partialstruktur mit negativem Torsionswinkel ω

Jede periodische Funktion ist eindeutig als Fourier-Reihe darstellbar. Der Beitrag R kann daher durch den Ausdruck $R(\omega) = \sum_{k=1}^{\infty} A_k \sin k \omega$ beschrieben werden. Die entsprechenden cos-Glieder und das konstante Glied der Fourier-Reihe entfallen, da R für $\omega = 0$ und 180° aus Symmetriegründen Null sein muß.

An Molekülmodellen von 63a und 64a betragen die Torsionswinkel ungefähr $+100$ bis $+120^\circ$ bzw. -120 bis -140° . Die $\Delta\epsilon$ -Werte im Bereich der Bande II können für beide Verbindungen durch die Funktion $A_2 \sin 2\omega$ wiedergegeben werden. A_2 entspricht dabei ungefähr dem doppelten Beitrag einer chiral angeordneten C-C-Bindung in der Referenzverbindung 2. Die Größenordnung von A_2 kann natürlich nur grob abgeschätzt werden. Näherungsweise werden die experimentell ermittelten $\Delta\epsilon$ -Werte als alleinige Beiträge der 2. Sphäre angesehen. Zudem

sollen die Anteile der beiden C-C-Bindungen zum CD in 2 gleichgewichtig sein. Die Winkelabhängigkeit des Beitrages R der C-OH-Bindung wird durch die oben angeführte Funktion offenbar richtig wiedergegeben. Ein analoges Vorgehen bei den Verbindungen 61a und 62a und den unsubstituierten Vergleichsverbindungen 30 bzw. 31 führt zu konsistenten Resultaten.

Die Differenzkurven der entsprechenden Acetate (Abb. 22 und 24) zeigen die Grenze der Anwendungsmöglichkeit der abgeleiteten Regel auf. Das "Versagen" ist nicht ganz unerwartet. Es ist zu berücksichtigen, daß der Acetatrest ein weiteres chromophores System darstellt, das Cotton-Effekte um 215 nm. verursacht⁷³⁾. Die Spektren dieser Verbindungen können daher derzeit nicht gedeutet werden.

4.8 CD der Furan-ketone

In diesen Verbindungen verlängert die Carbonylgruppe in der β -Stellung zum Ringsauerstoff den Chromophor und führt zu der längstwelligen UV-Absorption um 250-260 nm mit einem mäßig starken ϵ von 3000-6000. Die Konjugation erweitert das chromophore System um zwei auf acht π -Elektronen. Die oben angeführte Bande sollte damit einer Anregung $\pi \rightarrow \pi^*$ entsprechen. Es folgen im UV-Spektrum Banden um 213-220 nm - als Schulter erkennbar - und um 197-204 nm mit einem kräftigen ϵ ($\epsilon \sim 14000$). Die Methylsubstitution am Furanring verschiebt die Bandenlage jeweils um 5-6 nm bathochrom.

Im CD-Spektrum (Abb. 25) sind in diesem Bereich ebenfalls drei Cotton-Effekte zu beobachten. Die Bande um 220 nm ist auch im CD-Spektrum nur als Schulter ausgebildet. Eine eingehendere Deutung der Elektronenübergänge ist nicht möglich, da über die energetische Reihenfolge und Koeffizientenverteilung der beteiligten MOs nichts bekannt ist.

Aufschlußreicher ist hingegen das Vorzeichen des Cotton-Effektes um 300-360 nm, der dem Übergang $n \rightarrow \pi^*$ entspricht. Die beiden C-3-Keton 58 und 60 weisen jeweils eine negative Bande mit sehr ausgeprägter Schwingungsfeinstruktur auf ($\Delta\epsilon$ -2,5). Der entsprechende Cotton-Effekt der isomeren Ketone 57 und 59 ist ebenfalls negativ. Die Bande ist hingegen schwächer ($\Delta\epsilon$ -0,8) und besitzt weniger Feinstruktur. Zusätzlich taucht eine positive Vorbande auf ($\Delta\epsilon$ =0,2-0,3). Offensichtlich liegt hier ein Konformationsgleichgewicht vor, da bei Temperatursenkung auf -150°C diese längstwellige Bande zum Verschwinden gebracht werden kann. Gleichzeitig nimmt die Rotationsstärke der negativen Bande zu. ($\Delta\epsilon$ -1,3; $20^\circ / \Delta\epsilon$ -2,0; -150°)

Ein negatives Vorzeichen beobachtet man ebenfalls bei 5 α -Cholest-1-en-3-on und 3-Methoxy-5 α -cholest-2-en-1-on⁷⁴). Das Spektrum der letztgenannten Verbindung weist auch eine positive Vorbande auf. Der direkte Vergleich mit konjugierten Enonen oder auch Acetophenonen ist nicht ganz unproblematisch, handelt es sich doch um Zielorbitale unterschied-

lichen Charakters bei dieser $n \rightarrow \pi^*$ -Anregung. Vorausgesetzt, die Regeln für konjugierte Enone und Acetophenone sind auch für Furan-ketone des vorliegenden Typs gültig, führt eine Konformationsanalyse zu folgenden Ergebnissen:

Bei einer völligen oder annähernd koplanaren Enongruppierung in 58 und 60 determiniert die Chiralität der 2. Sphäre das Vorzeichen des Cotton-Effektes⁷⁵⁾. Die aus einem Molekülmodell abgeleitete Konformation stimmt mit derjenigen in Abbildung 12 a überein, die tatsächlich einen negativen CD ergibt⁷⁵⁾.

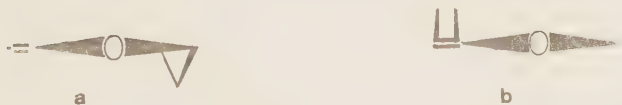


Abb. 12

Die abgebildeten absoluten Konformationen ergeben einen negativen CD für den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang eines konjugierten Cyclohexenons

Der relativ große $\Delta\epsilon$ -Wert von 58 und 60 könnte als Hinweis auf eine stärkere Verdrillung der Enonanordnung gewertet werden. Experimentell wurden für verdrillte Enone $\Delta\epsilon$ -Werte von -2 bis -3,5 ermittelt⁷⁵⁾. Entsprechend den Regeln für konjugierte Enone mit chiraler 1. Sphäre bzw. Acetophenone weist dann 58 bzw. 60 die in Abbildung 12b wiedergegebene Konformation auf.

Die isomeren Ketone 57 und 58 müssen bei Raumtemperatur jeweils zwei verschiedene Konformationen einnehmen, da sich die R-Bande aus einer positiven und negativen Teilbande zusammensetzt. Bei tiefer Temperatur ist offensichtlich diejenige Konformation bevorzugt, die entsprechend Abb. 12b zu einem negativen CD führt.

Abb. 13

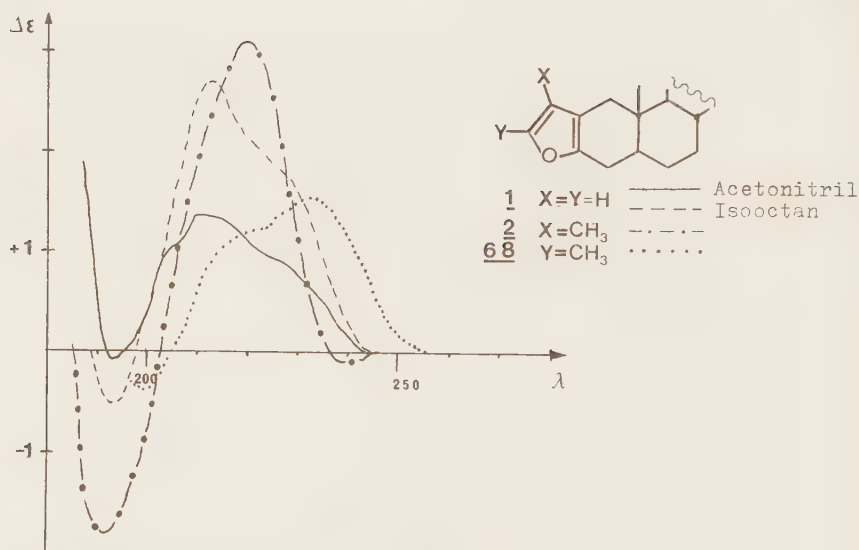


Abb. 14

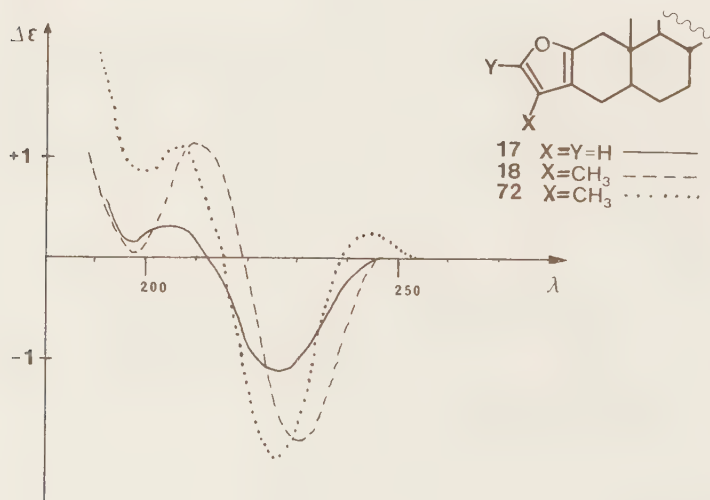


Abb. 15

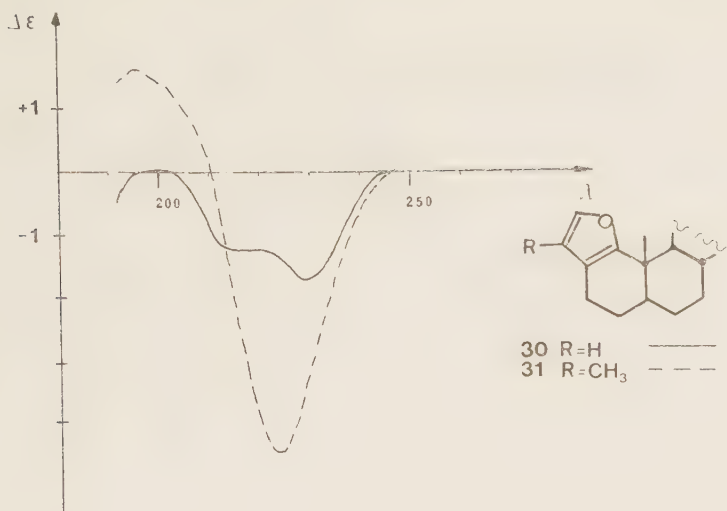
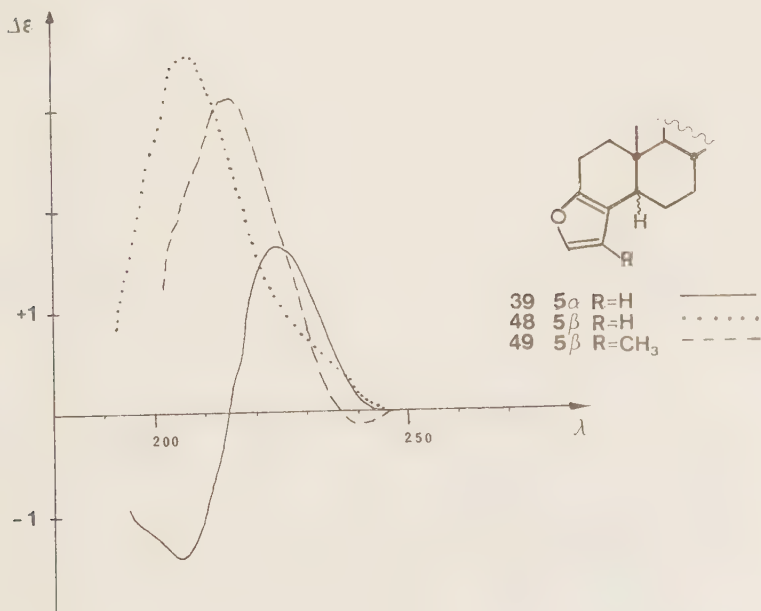
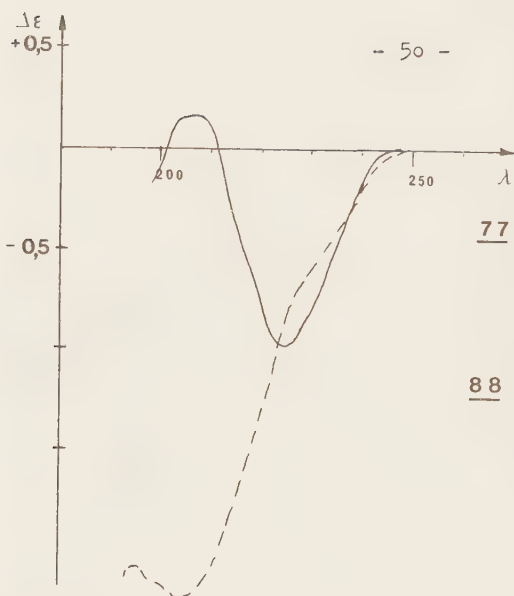
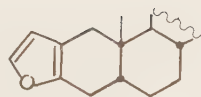


Abb. 16





77



88

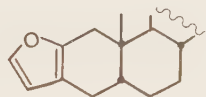
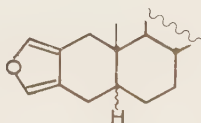
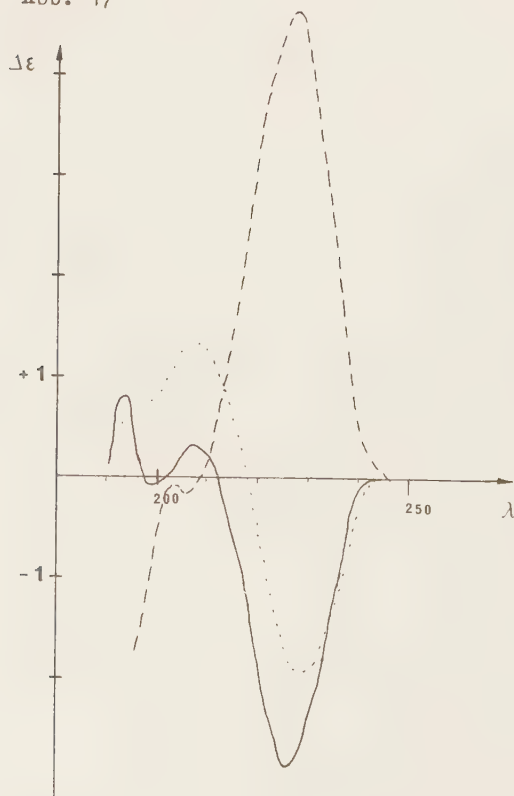


Abb. 17



92

5 α

93

5 α

5 β

— Isooctan
 Acetonitril
 --- Isooctan

Abb. 18

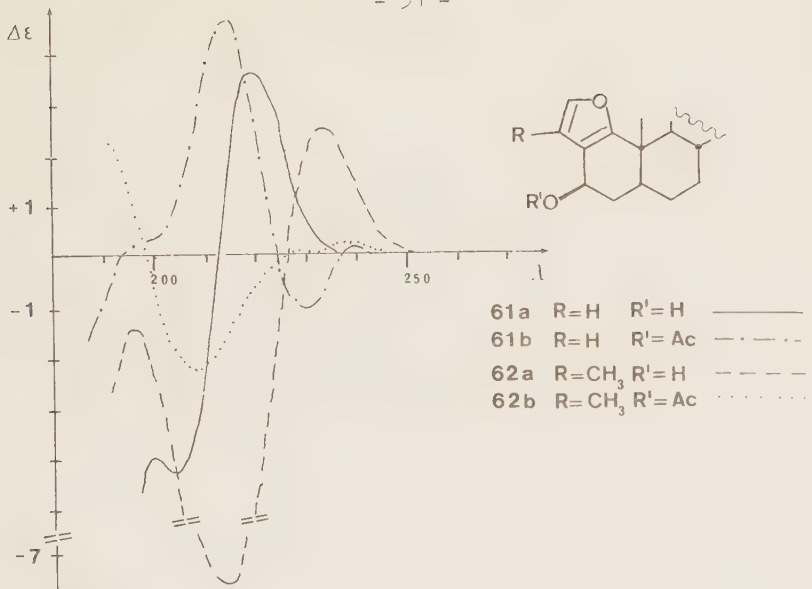


Abb. 19

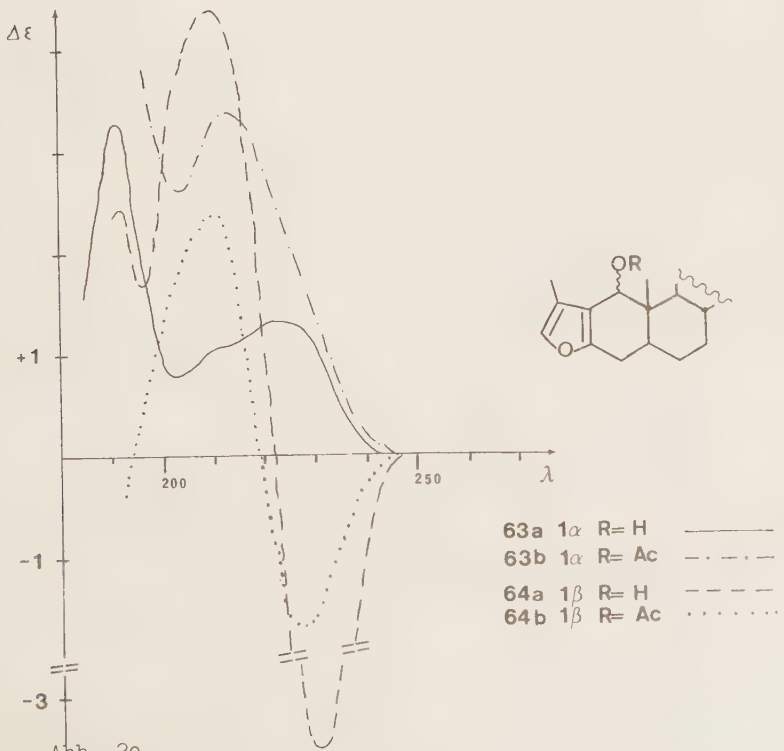


Abb. 20

Abb. 21

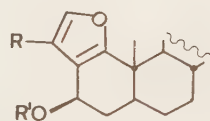
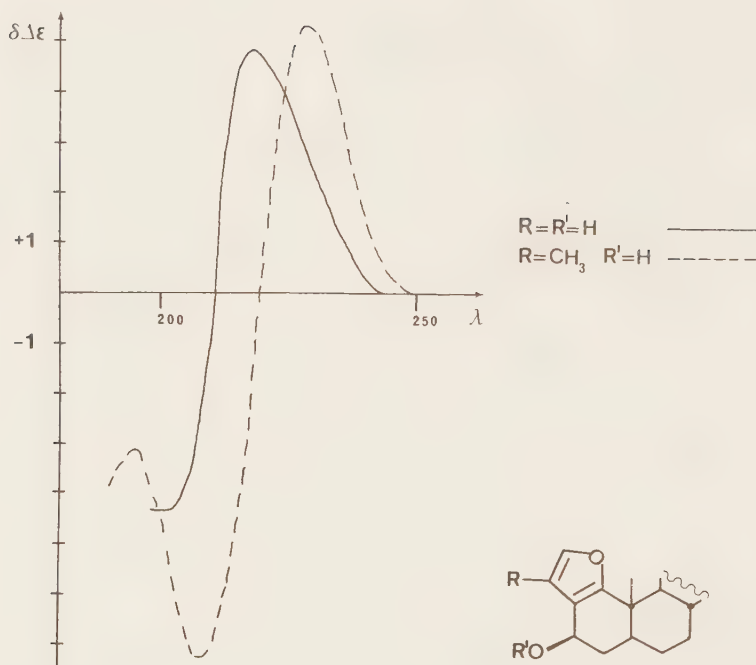


Abb. 22

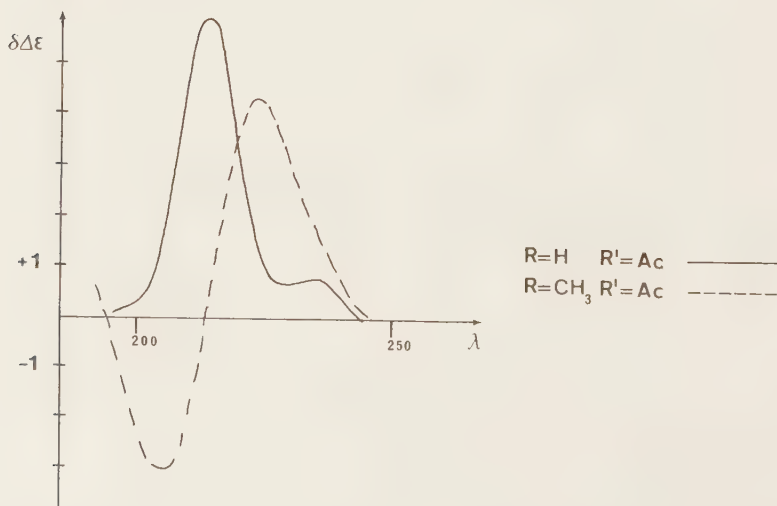


Abb. 23

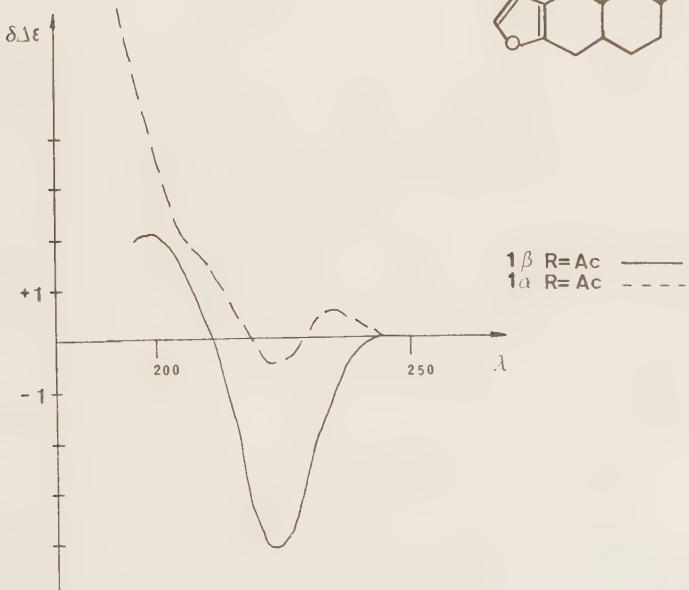
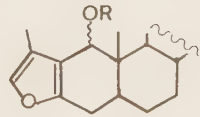
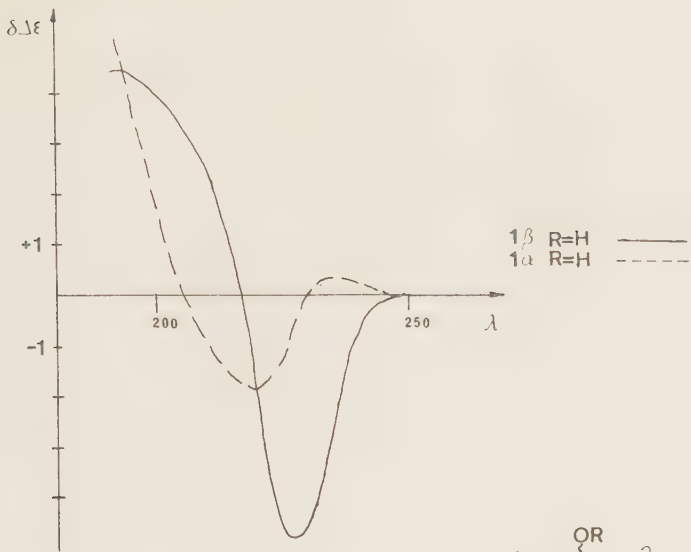
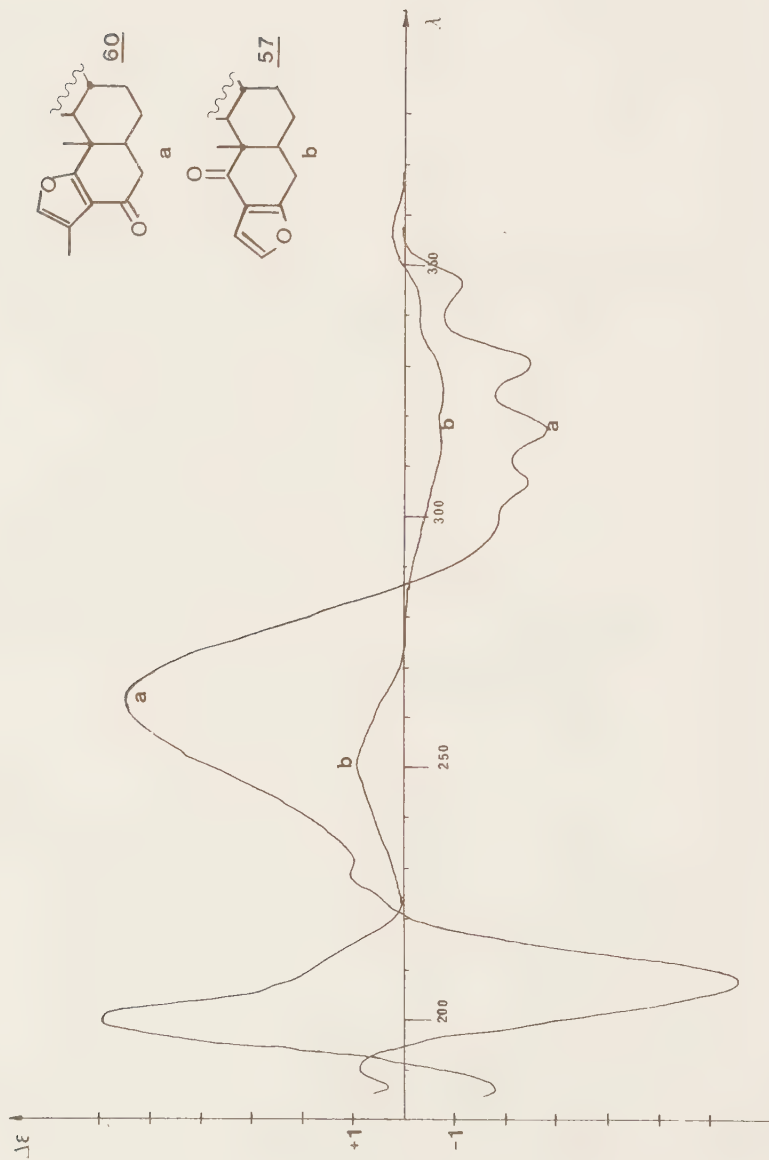


Abb. 24

Abb. 25



5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Anmerkungen

Schmelzpunkte: Kofler-Heizblock-Mikroskop der Fa. Reichert

IR-Spektren: Gerät Shimadzu IR 400

^1H -NMR-Spektren: Spektrometer Varian T 60 sowie A 60; TMS als innerer Standard; Angabe in der δ -Skala

MS-Spektren: Gerät Varian MAT CH 5; gemessen bei 70 eV

CD-Spektren: Dichrograph Mark III von Jobin Yvon mit angeschlossenen Computer PDP 8; Konzentration ca. 1 mg/ml; Schichtdicke 0,01-2,00 cm

UV-Spektren: Spektrometer Cary 17

Polarometrie: Perkin-Elmer Polarimeter 141

Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, der Fa. Merck verwendet. Als Anfärbe-reagenzien dienten Cer(IV)-sulfat-Molybdätosphorsäure-Schwefelsäure, Chromschwefelsäure und (zur Identifizierung von Olefinen) KMnO_4 -Lösung.

Für die Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel der Korngröße 0,063 - 0,1 mm benutzt. Der Siedebereich des verwendeten Petrolethers betrug 60-80°C

5.2. Versuchsbeschreibungen

5 α -Cholest-2-en (5)

Eine Lösung aus 10 g 5 α -Cholestan-3 β -ol (2) (Smp. 140-141°C), 30 ml trockenem Pyridin und 7,5 g p-Toluolsulfonsäurechlorid wurde 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Gemisch wurde anschließend in Ether aufgenommen, mit kalter 2N Schwefelsäure und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verblieben 17 g Rohprodukt, welches in wenig Methylenchlorid aufgenommen und auf eine mit 350 g basischem Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) gefüllte Chromatographiesäule gegeben wurde. Nach Elution mit Methylenchlorid und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 7,5 g Olefin.

Smp. 68°C (aus Methanol)

Lit. 4): 66-68°C

$[\alpha]_D^{+69,3^\circ}$ (c = 0,30; CHCl₃)

3 α -Brom-5 α -cholestan -2 β -ol (6)

5 g 5 in 60 ml Dioxan, 120 ml tert.-Butanol und 6 ml Wasser wurden mit einer Lösung von 2,5 g N-Bromsuccinimid in 30 ml Dioxan und 2,5 ml 1N Perchlorsäure versetzt. Nach 20 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wurde die Lösung im Vak. bei einer Badtemp. von 45°C auf ein Volumen von ca. 50 ml eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die säulenchromatographische Aufarbeitung des zähflüssigen Rohproduktes an Kieselgel mit Petrol-ether/Aceton 100:3 ergab 3,8 g Bromhydrin 6.

Smp. 126-129°C (aus Methanol)

Lit. 5): 135-136°C

2 β ,3 β -Epoxy-5 α cholestan (7)

Zu 150 ml 3%iger isopropanolischer Kalilauge wurden inner-

halb von 10 min 3,8 g Bromhydrin 6 in 20 ml Ether zugetropft und 1,5 h bei 55-60°C gerührt. Nach 20 min setzte eine Niederschlagsbildung ein. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und im Vak. weitgehend eingedampft. Die Extraktion des Rückstandes mit Ether und die übliche Aufarbeitung der vereinigten organischen Phasen führten zu 3,5 g Rohprodukt, das nach der Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 2,9 g Epoxid 7 mit dem Smp. 87-88°C (aus Methanol) ergab. (Lit.⁶⁾: 89-90°C)

3 α -Allyl-5 α -cholestan-2 β -ol 8

2,2 g Epoxid 7 in 20 ml Ether wurden bei Raumtemp. zu einer Grignard-Lösung aus 1,5 g Magnesium, 5,9 g Allylbromid und 30 ml Ether getropft. Nach 1 h Rühren wurde das überschüssige Grignardreagenz durch gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und das Produkt mit Ether extrahiert. Aufarbeitung der organischen Phasen lieferte 2,5 g Rohprodukt, aus dem nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 10:1 2,2 g 8 isoliert wurden.

Smp. 183-184°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 3620; 3600-3200 (freies u. gebundenes OH)
1640 (C=C); 1000, 920 cm⁻¹ (-C=CH₂)

MS: m/e = 428 (32%, M⁺), 413 (25%), 410 (13%), 405 (12%),
386 (100%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,7-4,9 (m, olef. Protonen), 3,90 (m, w_{1/2}
ca. 8 Hz; 2 α -H), 1,02 (s, CH₃-19), 0,67 (s, CH₃-18)

3 ξ -Carboxymethyl-5 α -cholestan-2-on 11

1,8 g 8 in 20 ml Aceton wurden mit 2 ml Jones-Reagenz⁷⁶⁾ versetzt. Nach 5 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Isopropanol abgebrochen und das Keton nach Versetzen mit Wasser mit Ether extrahiert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere

Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Die aus 150 mg RuO_2 und 10 ml 10%iger Natriumperjodat-Lösung bereitete gelbe Tetroxidlösung⁷⁷⁾ wurde mit 100 ml Aceton verdünnt. Dazu tropfte man anschließend das in 20 ml Aceton gelöste Keton langsam hinzu. Nach 1 h wurden nochmals 10 ml Perjodatlösung zugegeben. Die Aufarbeitung erfolgte nach weiteren 3 h, nachdem im DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Nach Zusatz von Isopropanol wurde 1 h gerührt, die Reaktionsmischung durch Kieselgel filtriert und der Filtrückstand mehrmals mit Ether gewaschen. Abdestillieren der Lösungsmittel im Vak., Aufnehmen in Wasser, Sättigen mit Natriumchlorid, Extraktion mit Ether und das übliche Aufarbeiten ergaben 1,1 g Rohprodukt. Die Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 5:1 unter Zusatz von 2% Essigsäure lieferte 0,75 g eines Epimerengemisches.

Sm. 162-165°C (aus Methanol)

IR (CHCl_3): 3300-2600 (gebundenes OH der Säure), 1705 cm^{-1} (C=O, Keton und Säure)

Umsetzung der Säure mit Diazomethan in THF/Ether führte zum Methylester, der nicht kristallisierte.

IR (CHCl_3): 1740 (C=O, Ester), 1710 cm^{-1} (C=O, Keton)

MS: m/e 458 (100%; M^+), 443 (29), 440 (30%), 427 (16%), 426 (16%), 411 (16%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,65 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 0,80 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

5 α -Cholestano(2,3-b)furan-2'(5H')-on 14

320 mg Ketosäure 9 wurden in Gegenwart von 20 mg Natriumacetat in 8 ml Acetanhydrid unter Rückfluß gerührt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung im Vak. zur Trockne eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid ergab 190 mg Lacton 14.

Smp. 164,5-165,5°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D -46,1^\circ$ ($c = 0,14$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1745, 1650 cm^{-1} (C=O bzw. C=C; α, β -ungesätt.-Lacton)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,56$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 3'-H), 4,73 (m, $W_{1/2}$ ca. 17 Hz; 2 β -H), 0,97 (s, CH_3 -19), 0,68 (s, CH_3 -18)

UV (CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 215$ (12400) nm

CD (CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 220,4$ (-10,3), 194,2 (+4,6) nm

5 α -Cholesteno(2,3-b)furan 17

0,30 ml einer 1,2 molaren DIBAH-Lösung in Toluol wurden bei -20°C innerhalb von 10 min zu 120 mg Lacton 14 in 2 ml getrocknetem THF unter Feuchtigkeitsausschluß zugetropft. Die Nachreaktionszeit betrug 45 min bei unveränderter Temperatur. Man fügte anschließend 0,5 ml 2N Schwefelsäure zur Hydrolyse zu und rührte weitere 45 min unter Eiskühlung nach. Die Reaktionslösung wurde dann mit Petrolether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether ergab 65 mg Furan 17.

Smp. 94-95°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D +49,2^\circ$ ($c = 0,28$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1645, 1510, 1130, 900 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7,10$ (d, $J = 2$ Hz; 2'-H), 6,07 (d, $J = 2$ Hz; 3'-H), 0,77 (s, CH_3 -19), 0,69 (s, CH_3 -18)

MS: m/e 410 (73%; M^+), 395 (4%), 315 (20%), 314 (20%), 297 (9%), 94 (100%)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 219$ (7100) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 227$ (-1,14), 206 (+0,29), 187 (+1,8) nm

(CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 225$ (-1,05), 197 (+0,30) nm

3 α -(But-3'-en-2'-yl)- 5 α -cholestan-2 β -ol 9

2,3 g Epoxid 7 in 20 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 1,5 g Magnesium, 4,9 ml 3-Chlor-1-buten und 30 ml Ether umgesetzt. Nach 1,5 h wurde analog 8 aufgearbeitet.
Ausbeute: 2,2 g

Smp. 132-134°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 3620, 3600-3200 (freies und gebundenes OH),
1640 (C=C), 1020, 915 cm⁻¹ (-C=CH₂)

MS: m/e 442 (30%; M⁺), 427 (25%), 425 (26%), 413 (30%),
409 (14%), 386 (100%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,7-4,7 (m, olef. Protonen), 4,0 (m, W_{1/2}
ca. 10 Hz; 2 α -H), 1,00 (s, CH₃-19), 0,66 (s, CH₃-18)

3 ξ -(1'-Carboxyethyl)-5 α -cholestan-2-on 12

0,7 g 9 wurden analog 8 zur γ -Ketosäure umgesetzt.
Ausbeute: 0,32 g

Smp. 134-136°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 3500-2600 (gebundenes OH der Säure), 1710 cm⁻¹
(C=O, Keton und Säure)

Ein Teil der im DC nicht einheitlichen Verbindung 12 wurde mit Diazomethan verestert. Chromatographie des Estergemisches an Kieselgel (Merck-LOBAR-Säule A) mit Petrolether/Aceton 20:1 lieferte die epimeren Verbindungen 12a/12b im Verhältnis 2:1.

3 α -(1'-Methoxycarbonyl-ethyl)-5 α -cholestan-2-on 12a

Smp. 167-168°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 1730 (C=O, Ester), 1700 (C=O, Keton)

MS: m/e 472 (74%; M⁺), 457 (20%), 454 (18%), 440 (32%),
425 (21%), 413 (7%), 385 (72%), 367 (22%)

CD (CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 302 (+4,27) \text{ nm}$

3 β -(1'-Methoxycarbonylethyl)-5 α -cholestan-2-on 12b

Smp. 135,5-137°C (aus Methanol)

Das IR- bzw. MS-Spektrum unterscheidet sich kaum von dem der epimeren Verbindung 12a.

CD (CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 298 (+2,88) \text{ nm}$

3'-Methyl-5 α -cholestano(2,3-b)furan-2'(5'H)-on 15

220 mg γ -Ketosäure 12 wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 150 mg

Smp. 155-163°C (aus Methanol)

$[\alpha]_{\text{D}} -11,5^\circ$ ($c = 0,18$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1740, 1680 cm^{-1} (C=O bzw. C=C, α,β -ungesätt. γ -Lacton)

MS: m/e 440 (100%; M^+), 425 (11%), 300 (15%), 285 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,70$ (m, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz; 2 β -H), 1,77 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 3'- CH_3), 0,95 (s, CH_3 -19), 0,61 (s, CH_3 -18)

UV (CH_3CN): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 218,5 (13200) \text{ nm}$

3'-Methyl-5 α -cholesteno(2,3-b)furan 18

80 mg Lacton 15 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 35 mg

Smp. 91,5-95°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_{\text{D}} +49,1^\circ$ ($c = 0,24$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1650, 1565, 1150, 1120, 1085, 990 cm^{-1}

MS: m/e 424 (75%; M^+), 315 (3%), 108 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 7,0 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 2'-H), 1,88 (d, J = 1,5 Hz; 3'- CH_3), 0,77 (s, CH_3 -19), 0,68 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 220 (7200) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$ = 231 (-1,86), 210 (+1,1) nm

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$ gef. C 84,84 H 11,45% ber. C 84,93 H 11,50%

3 α -(Pent-1'-en-3'-yl)-5 α -cholestan-2 β -ol 10

1,8 g Epoxid 7 in 20 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 0,6 g Natrium, 7 ml 3-Brompent-1-en/1,2-Dibrompent-2-en-Gemisch¹⁰⁾ und 50 ml Ether umgesetzt.

Ausbeute: 1,85 g

Smp. 110-117° (aus Aceton)

IR (CHCl_3): 3610 (freies OH), 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1000, 920 ($-\text{C}=\text{CH}_2$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,9-4,5 (m, olef. Protonen), 4,0 (m, $W_{1/2}$ ca. 9 Hz; 2 α -H), 1,00 (s, CH_3 -19), 0,66 (s, CH_3 -18)

3 β -(1'-Carboxypropyl)-5 α -cholestan-2-on 13

1,8 g 10 wurden analog 8 zur δ -Ketosäure umgesetzt.

Ausbeute: 0,95 g

IR (CHCl_3): 3300-2600 (gebundenes OH der Säure), 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Keton und Säure)

MS: m/e 472 (2%; M^+), 457 (3%), 454 (24%), 386 (100%)

3'-Ethyl-5 α -cholestano(2,3-b)furan-2'(5'H)-on 16

800 mg γ -Ketosäure 13 wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 605 mg

Smp. 219-222°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D -12,1^\circ$ (c = 0,20; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1740, 1680 cm⁻¹ (C=O bzw. C=C; α,β -ungesätt. γ -Lacton)

MS: m/e 444 (100%; M⁺), 429 (18%), 341 (10%), 315 (23%), 302 (23%), 299 (100%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,67 (dd, 2 β -H), 0,97 (s, CH₃-19), 0,67 (s, CH₃-18)

UV (CH₃CN): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 219,5 (16250) nm

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$) = 230 (-4,83), 197 (+1,43) nm

3'-Ethyl-5 α -cholesteno(2,3-b)furan 19

500 mg Lacton 16 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 330 mg

Smp. 124-125°C (aus Methanol/Ether) in geschloss. Kapillare

$[\alpha]_D +48,6^\circ$ (c = 0,20; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1150, 1125, 1090, 1000 cm⁻¹

¹H-NMR (CCl₄): δ = 6,75 (br.s, W_{1/2} ca. 3 Hz; 2'-H), 0,77 (s, CH₃-19), 0,68 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan) $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 220 (7600) nm

CD (Isooctan) $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$) = 229 (-1,76), 208 (+0,85), 199 (+0,56)

5 α -Cholest-1-en-3-on 21

Zu einer Lösung von 20 g Cholestanon (20) in 600 ml Eisessig und 0,5 ml HBr/Eisessig (48%ig) wurden bei Raumtemp. unter intensiver Rührung 8,6 g Brom in 40 ml Eisessig langsam zuge tropft. Nach 45 min wurde die Reaktionsmischung filtriert und der Niederschlag mit möglichst wenig Essigsäure bis zur Farblosigkeit des Filtrats gewaschen. Das Rohprodukt (15,2 g nach dem Trocknen; Smp 167-168°C) enthielt laut DC-Analyse sehr geringe Mengen 2,4-Dibromcholestanon. Stärker verunreinigtes Bromketon (5,2 g; Dibromcholestanon und Edukt 20 als Verunreinigungen) wurde durch Einengen der Mutterlauge und der vereinigten Waschfiltrate erhalten.

Zur Dehydrobromierung¹⁶⁾ wurden 20 g rohes Bromketon innerhalb von 4 min zu der siedenden Suspension aus 200 ml Dimethylacetamid und 16 g Calciumcarbonat gegeben. Nach 15 min Rühren unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand intensiv ausgeethert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden 2x mit 2N Salzsäure und danach mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen, getrocknet und eingeengt. Umkristallisation des gelblichen Rohproduktes (16 g) aus Methanol lieferte 7,0 g des nahezu farblosen Enons 21 mit dem Smp. 96°C (Lit¹⁶⁾: 96-99°C). Durch Chromatographie der zur Trockne eingedampften Mutterlauge an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 wurden weitere 5 g 21 von den Nebenbestandteilen Cholest-4-en-3-on, Cholesta-1,4-dien-3-on und Cholestanon abgetrennt.

Smp. 98,5-99°C (analytische Probe aus Methanol)

IR (CHCl₃): 1675 cm⁻¹ (C=O; α,β -ungesättigtes Keton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,10 (d, J = 10 Hz; 1-H), 5,82 (d, J = 10 Hz; 2-H), 1,00 (s, CH₃-19), 0,71 (s, CH₃-18)

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 354 (-1,18), 339 (-1,20), 231 (+14,0), 201 (-12,8) nm

5 α -Cholest-1-en 22

6,6 g Enon 21 in 100 ml Ether wurden innerhalb von 10 min zu einer Lösung von 8,1 g Aluminium(III)chlorid und 1,2 g Lithiumalanat in 170 ml Ether getropft und 2 h unter Rückfluß gerührt¹⁷⁾. Nach Zugabe von Essigester zur Zersetzung von überschüssigem Reduktionsmittel ergab die übliche Aufarbeitung 6,5 g Rohprodukt. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether lieferte 2,3 g eines Gemisches aus Δ^1/Δ^2 -5 α -Cholesten. Die Trennung der Olefine gelang durch Chromatographie an Kieselgel, das mit 25% Silbernitrat imprägniert worden war und Elution mit Petrolether/Benzol 15:1.

Ausbeute: 1,25 g

Smp. 82,5-83°C (aus Aceton) (Lit.^{5,17)}: 69-70°C)

$[\alpha]_D^{25} +11,6^\circ$ ($c = 0,20$; CHCl_3)

1 α ,2 α -Epoxy-5 α -cholestan 23

1,2 g Olefin 22 in 20 ml Methylendichlorid wurden mit 1,0 g m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wurde nach Verdünnen mit 50 ml Ether mit 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels fielen 1,2 g Rohprodukt an, das nach Kristallisation aus Methanol/Ether 0,85 g Epoxid 23 mit dem Smp. 84-86°C ergab. (Lit.¹⁸⁾ Smp. 86-88°C)

2 β -Allyl-5 α -cholestan-1 α -ol 24

0,50 g Epoxid 23 in 10 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 0,5 g Magnesium, 1,6 ml Allylbromid und 20 ml Ether umgesetzt. Nach 2 h wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,50 g

Smp. 73-74,5°C (aus Methanol/Ether)

MS: m/e 428 (40%; M⁺), 413 (6%), 410 (24%), 395 (10%), 386 (100%)

2ξ-Carboxymethyl-5α-cholestan-1-on 26

0,50 g 24 wurden analog 8 zur δ-Ketosäure umgesetzt.

Ausbeute: 0,33 g

2ξ-Methoxycarbonylmethyl-5α-cholestan-1-on 26a

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,67 (s, CO₂CH₃), 0,98 (s, CH₃-19)
0,67 (s, CH₃-18)

5α-Cholestano(1,2-b)furan-2'(5'H)-on 28

280 mg δ-Ketosäure wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 210 mg

Smp. 160,5-161,5°C (aus Methanol)

[α]_D -22,9° (c = 0,22; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1745, 1645 cm⁻¹ (C=O bzw. C=C, ungesätt. γ-Lacton)

MS: m/e 426 (100%; M⁺), 411 (10%), 341 (15%), 329 (25%),
313 (23%), 272 (45%), 300 (84), 286 (13%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,72 (br.s, W_{1/2} ca. 5 Hz; 5'-H), 4,50
(br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 1α-H), 0,65 (s, CH₃-19), 0,62 (s, CH₃-18)

UV (CH₃CN): λ_{max} (ε) = 215 (11000) nm

CD (CH₃CN): λ_{max} (Δε) = 240 (+4,93), 204 (-4,80) nm

5 α -Cholesteno(1,2-b)furan 20

175 mg Lacton 28 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 150 mg

Smp. 81-81,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D -15,6^\circ$ (c = 0,15; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1610, 1505, 1145, 1070, 910, 880 cm⁻¹

MS: m/e 410 (45%, M⁺), 395 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,09 (d, J = 2 Hz; 2'-H), 5,92 (d, J = 2 Hz; 3'-H), 1,05 (s, CH₃-19), 0,73 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan) $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220$ (6770) nm

CD (Isooctan) $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 229$ (-1,74), 215 (-1,25), negativ <200nm

C₂₉H₄₆O gef. C 84,81 H 11,28% ber. C 84,81 H 11,29%

2 β -(But-3'-en-2'-yl)-5 α -cholestan-1 α -ol 25

0,80 g Epoxid 23 in 15 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 1 g Magnesium, 3,3 ml 3-Chlor-1-buten und 30 ml Ether umgesetzt. Nach 2 h wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,75 g

Smp. 95,5-96,5°C (aus Methanol/Ether)

IR (CHCl₃): 3610 (freies OH), 1640 (C=C), 1000, 920 cm⁻¹
(-C=CH₂)

MS: m/e 442 (25%; M⁺), 427 (5%), 424 (11%), 413 (6%), 409 (5%), 386 (65%)

2 ξ -(1'-Carboxyethyl)-5 α -cholestan-1-on 27

0,55 g 25 wurden analog 8 zur δ -Ketosäure umgesetzt.

Ausbeute: 0,45 g

2 ξ -(Methoxycarbonylethyl)-5 α -cholestan-1-on 27a

Smp. 120-137°C (aus Methanol/Ether)

3'-Methyl-5 α -cholestan(1,2-b)furan-2'(5'H)-on 29

300 mg γ -Ketosäure 27 wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 240 mg

Smp. 161-161,5°C

$[\alpha]_D$ -55,4° (c = 0,23; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1740, 1690 cm⁻¹ (C=O, bzw. C=O, 1,3-unsätt.-Lacton)

MS: m/e 440 (100%; M⁺), 425 (9%), 355 (7%), 329 (30%), 327 (20%), 315 (8%), 300 (9%), 286 (36%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,37 (br.s, W_{1/2} ca. 6 Hz; 2'-H), 1,78 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 3'-CH₃), 0,64 (s, CH₃-19), 0,57 (s, CH₃-2)

UV (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 220 (13600) nm

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 240 (+3,77), 210 (-5,34) nm

3'-Methyl-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 31

185 mg Lacton 29 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 120 mg

Smp. 96-98°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D$ -14,8° (c = 0,31; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1620, 1565, 1120, 1100, 990, 965 cm⁻¹

MS: m/e 424 (50%; M⁺), 410 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 6,88 (d, J₃ 1,5 Hz; 2'-H), 1,83 (d, J = 1,5 Hz; 3'-CH₃), 1,02 (s, CH₃-19), 0,70 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (6680) \text{ nm}$

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 244 (-0,03), 224 (4,45) \text{ nm}$

$\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{O}$ gef. C 85,01 H 11,43% ber. C 84,89 H 11,30%

Cholest-4-en-3 β -ol-acetat 33

6,0 g Enon 32²⁰⁾ (Smp. 80-81°C) in 100 ml Ether wurden bei Raumtemp. langsam zu 1,0 g Lithiumalanat in 100 ml Ether getropft. Nach 10 min hydrolysierte man vorsichtig mit soviel Wasser, daß ein reinweißer Niederschlag entstand. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Ether gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 40 ml Pyridin gelöst. Die Lösung wurde mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und nach 18 h wie üblich aufgearbeitet. Nach Kristallisation des Rohproduktes (6,1 g) aus Ethanol fielen 4,8 g 33 an.
Smp. 81-82,5°C (Lit^{19a)}: 83°C)

4 α ,5-Epoxy-5 α -cholestan-3 β -ol-acetat 34

4,8 g 33 in 50 ml Methylenchlorid wurden bei 10°C mit 3,5 g MCPBA versetzt. Nach 2 h wurde analog 23 aufgearbeitet. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum ging hervor, daß die beiden möglichen isomeren α - bzw. β -konfigurierten Epoxide im Verhältnis 7:3 gebildet worden waren. Charakteristisch ist das Signal des Protons 4-H. Bei 4 β -Konfiguration ist das betreffende Signal ein Singulett, hingegen bei 4 α -Anordnung ein Dublett⁷⁸⁾. Chromatographie des Gemisches an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 ergab 2,7 g 34 und 1,0 g des isomeren Epoxids.

Smp. 118-120°C (aus Methanol) (Lit.⁷⁹): 120-121°C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,93 (m, 3α-H), 2,85 (s, 4β-H), 2,05 (s, 3β-OAc), 1,11 (s, CH₃-19), 0,69 (s, CH₃-18)

4β,5-Epoxy-5β-cholestan-3β-ol-acetat

Smp. 89-90°C (aus Methanol) (Lit.⁷⁹): 89-90°C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,07 (m, 3α-H), 3,10 (d, J = 3,5 Hz; 4α-H), 2,07 (s, 3β-OAc), 1,03 (s, CH₃-19), 0,68 (s, CH₃-18)

4β-Vinylcholestan-3β,5α-diol 35

1,5 g Epoxid 34 in 25 ml THF wurden mit einer Grignard-Lösung aus 1,5 g Magnesium, 6 ml Vinylbromid und 30 ml THF umgesetzt. Nach 30 min Rühren in der Siedehitze wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,2 g

Smp. 176-177°C (aus Methanol) (Lit.^{19a}): 176°C)

4β-(1',2'-Epoxyethyl)cholestan-3β,5α-diol 36

1,2 g 35 in 20 ml Methylenchlorid wurden bei 10°C mit 0,9 g MCPBA versetzt. Nach 2 h wurde analog 23 aufgearbeitet und das isolierte Rohprodukt ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Jones-Oxidation eingesetzt.

Smp. 183-185°C (aus Methanol) (Lit.¹⁹): 193°C)

4 β -(1',2'-Epoxyethyl)-5 α -hydroxycholestan-3-on 37

Das Rohprodukt der voranstehenden Epoxidation wurde in 100 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit 1,5 ml Jones-Reagenz⁷⁶⁾ versetzt. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zusatz von Isopropanol abgebrochen und das Keton nach Zugabe von Wasser extrahiert.

Ausbeute: 0,80 g

Smp. 195-196,5°C (aus Methanol) (Lit.¹⁹⁾: 200°C)

Cholesta-3,5-dieno(3,4-b)furan 38

750 mg Rohprodukt 37 in 120 ml trockenem Ether und 12 ml THF wurden mit 1,6 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether ergab 530 mg 38.

Smp. 72,5-73°C (aus Methanol/Ether) (Lit.¹⁹⁾: 70°C)

$[\alpha]_D$ -80,7° (c = 0,36; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1670, 1610, 1510, 930 cm⁻¹

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,0 (d, J = 1,5 Hz; 2'-H), 6,13 (d, J = 1,5 Hz; 3'-H), 5,45 (m, W_{1/2} ca. 8 Hz; 6-H), 0,95 (s, CH₃-19), 0,72 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 236 (11740), 214 (10800) sh, 208 (12100) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 232,3 (-8,96), negativ <205 nm

5 α -Cholesteno(3,4-b)furan 39

100 mg 38 in 15 ml THF wurden über 20 mg 10% Pd/C unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Nach einer Aufnahme von 7,5 ml H₂ wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Laut DC enthielt das Rohprodukt geringe Anteile an Edukt 38. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether lieferte 45 mg 39.

Smp. 77-77,5°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D^{+31,3^\circ}$ (c = 0,19; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1670, 1610, 1510, 930 cm⁻¹

MS: m/e 410 (100%; M⁺), 395 (8%), 270 (12%), 255 (11%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,06 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 2'-H), 6,00 (d, J = 2 Hz; 3'-H), 0,73 (s, CH₃-19), 0,68 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 223$ (8500)

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 225$ (+1,65), 205 (-1,45) nm

5 β -Cholest-3-en 40

Eine Lösung von 8 g Enon 32 in 25 ml Toluol wurde mit 16 g amalgamiertem Zink und 27 ml halbkonz. Salzsäure 2,5 h in der Siedehitze gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige 2x mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether ergab 3,8 g eines farblosen Öls, das ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Epoxidation eingesetzt wurde.

$[\alpha]_D^{+22,7^\circ}$ (c = 0,9; CHCl₃) (Lit.²¹): $[\alpha]_D^{+22^\circ}$

3 β ,4 β -Epoxy-5 β -cholestan 41

3,8 g Olefin 40 in 30 ml Methylenchlorid wurden bei 10°C mit 2,0 g MCPBA versetzt. Nach 30 min wurde analog 23 aufgearbeitet. Chromatographie des öligen Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 lieferte 3,2 g Epoxid 41. Smp. 67-68°C (aus Aceton) (Lit.⁸⁰): 71°C)

$[\alpha]_D +23,7^\circ$ (c = 0,55; CHCl₃) (Lit.⁸⁰): $[\alpha]_D +24^\circ$

4 α -(Prop-2'-en-1'-yl)-5 β -cholestan-3 β -ol 42

2,5 g Epoxid 41 in 20 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 2,5 g Magnesium, 10 ml Allylbromid und 50 ml Ether umgesetzt. Nach 48 h wurde analog 8 aufgearbeitet. Ausbeute: 1,50 g Smp. 48-50°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D +15,5^\circ$ (c = 0,50; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3610, 3600-3300 (freies und gebundenes OH), 1640 (C=C), 1000, 915 cm⁻¹ (-C=CH₂)

MS: m/e 428 (38%; M⁺), 413 (62%), 410 (42%), 395 (21%), 386 (65%), 369 (16%), 356 (58%), 273 (100%)

4 ξ -Carboxymethyl-5 β -cholestan-3-on 44

800 mg 42 wurden analog 8 zur δ -Ketosäure umgesetzt.

Ausbeute: 410 mg

Smp. 160-162°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 3500-2400 (gebundenes OH der Säure), 1705 cm⁻¹ (C=O, Keton und Säure)

MS: m/e 444 (100%; M^+), 429 (20%), 426 (22%), 412 (20%), 398 (5%), 313 (12%), 304 (36%), 289 (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10,9$ (br.s, $-\text{CO}_2\text{H}$), 1,11 (s, CH_3 -19), 0,68 (s, CH_3 -18)

5 β -Cholestano(3,4-b)furan-2'(5'H)-on 46

350 mg Ketosäure wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 205 mg

Smp. 197-200°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+54,3^\circ}$ ($c = 0,20$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1740, 1650 cm^{-1} (C=O bzw. C=C , α,β -ungesätt.-Lacton)

MS: m/e 426 (100%; M^+), 411 (14%), 341 (5%), 329 (9%), 313 (17%), 301 (5%), 271 (73%), 257 (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,63$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 3'-H), 5,03 (br.d, $J = 10$ Hz, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 3-H), 1,00 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

UV (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 214 (16700) nm

CD (CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 219 (-3,80), 198 (+1,61) nm

5 β -Cholesteno(3,4-b)furan 48

120 mg Lacton 46 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 75 mg

Smp. 94,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+85,7^\circ}$ ($c = 0,22$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1505, 1140, 1110, 990 cm^{-1}

MS: m/e 410 (60%; M^+), 395 (3%), 270 (6%), 255 (10%), 105 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 7,00 (d, J = 1,8 Hz; 2'-H), 5,93 (d, J = 1,3 Hz; 3'-H), 1,03 (s, CH_3 -19), 0,64 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ϵ) = 221 (6700) nm

CD (Isooctan): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 207 (+3,55) nm

4 α -(But-3'-en-2'-yl)-5 β -cholestan-3 β -ol 43

2,5 g Epoxid 41 in 20 ml Ether wurden mit einer Grignard-Lösung aus 2,0 g Magnesium, 9 ml 3-Chlor-1-buten und 50 ml Ether umgesetzt. Nach 72 h wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,65 g

Smp. 53°C (aus Methanol)

IR (CHCl_3): 3610, 3600-3300 (freies und gebundenes OH), 1635 ($\text{C}=\text{C}$), 1000, 915 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{CH}_2$)

4 ξ -(1'-Carboxyethyl)-5 β -cholestan-3-on 45

1,40 g 43 wurden analog 8 zur δ -Ketosäure umgesetzt.

Ausbeute: 0,65 g

IR (CHCl_3): 3300-2600 (gebundenes OH der Säure), 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Keton und Säure)

MS: m/e 458 (77%; M^+), 443 (18%), 440 (65%), 425 (33%), 412 (19%), 397 (3%), 386 (5%), 327 (16%), 303 (31%), 300 (31%), 285 (72%)

3'-Methyl-5 β -cholestano(3,4-b)furan-2'(5'H)-on 47

650 mg δ -Ketosäure 45 wurden analog 11 cyclisiert.

Ausbeute: 290 mg

Smp. 170-172,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{20} +53,0^\circ$ ($c = 0,28$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1740, 1685 (C=O bzw. C=C , γ , δ -ungesätt. δ -Lacton)

MS: m/e 440 (100%; M^+), 425 (13%), 355 (3%), 329 (17%), 327 (17%), 300 (13%), 285 (44%), 271 (51%), 257 (13%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,93$ (br.d, $J = 10$ Hz, $\text{W}_{1/2}$ ca. 6 Hz; 3-H), 1,78 (br.s, $\text{W}_{1/2}$ ca. 4 Hz; 3'- CH_3), 1,00 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

UV (CH_3CN): λ_{max} (ϵ) = 218 (15100) nm

CD (CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 230 (-4,83), 199 (+1,40) nm

3'-Methyl-5 β -cholesteno(3,4-b)furan 49

105 mg Lacton 47 wurden analog 14 reduziert.

Ausbeute: 49 mg

Smp. 75-80°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{20} +53,9^\circ$ ($c = 0,18$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1560, 990, 890 cm^{-1}

MS: m/e 424 (100%; M^+), 409 (4%), 284 (6%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 6,93$ (br.s, $\text{W}_{1/2}$ ca. 4 Hz; 2'-H), 1,88 (d, $J = 1,5$ Hz; 3'- CH_3), 1,04 (s, CH_3 -19), 0,65 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ϵ) = 224 (6840) nm

CD (Isooctan): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 240 (-0,14), 216 (+3,11) nm

1 α ,2 α -Epoxy-5 α -cholestan-3-on 51

10,0 g Enon 21 in 40 ml Methylendichlorid und 120 ml Methanol wurden unter Eiskühlung mit 25 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung und 9 ml 2N Natronlauge versetzt. Nach 2,5 h Rühren bei 20°C wurde mit 400 ml Wasser verdünnt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Methylendichlorid ausgeschüttelt. Das übliche Aufarbeiten der vereinigten organischen Phasen führte zu 9,5 g Rohprodukt, aus dem nach Kristallisieren aus Ethanol 7,8 g Epoxyketon mit dem Smp. 124-126°C gewonnen wurden.

Smp. 126-127°C (aus Ethanol; analytische Probe)
(Lit.²³): 122,5-124°C)

CD CH_3CN): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 308 (+2,20), 199 (+5,40) nm

1 α ,2 α -Epoxy-5 α -cholestan-3 β -ol 52b

1,0 g Natriumboratanat wurde bei Raumtemp. portionsweise in eine Lösung von 3,7 g Keton 51 in 80 ml Methanol/Dioxan gegeben. Nach 15 min Rühren wurde die Lösung mit halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert, im Vak. auf ein Volumen von ca. 30 ml eingeengt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Extraktion mit Methylendichlorid lieferte nach der üblichen Behandlung der organischen Phase 3,6 g Epimerengemisch 52a/52b, aus dem nach Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 16:1 1,3 g 52a und 2,1 g 52b erhalten wurden.

Smp. 52a : 120-121°C (aus Methanol) (Lit.²⁴): 119-120°C)

Smp. 52b : 133-134°C (aus Methanol) (Lit.²⁴): 134-135°C)

2 β -Vinyl-5 α -cholestan-1 α ,3 β -diol 52

2,0 g 52b in 20 ml THF wurden mit einer Grignard-Lösung aus 1,7 g Magnesium, 8,4 g Vinylbromid und 60 ml THF umgesetzt. Nach 1 h Rühren in der Siedehitze wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 2,0 g

Smp. 165-166°C (aus Methanol/Ether)

IR (CHCl₃): 3620, 3600-3300 (freies und gebundenes OH), 1610 (C=C), 1000, 920 cm⁻¹ (C=CH₂)

MS: m/e 430 (1%; M⁺), 412 (10%), 397 (4%), 394 (3%), 384 (100%), 369 (20%), 315 (18%), 271 (38%)

2 β -(1',2'-Epoxyethyl)-5 α -cholestan-1 α ,3 β -diol 55

1,9 g 52 in 40 ml Methylenchlorid wurden mit 2 g MCPBA versetzt. Nach 2 h wurde analog 23 aufgearbeitet. Das isolierte Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1,85 g

Smp. 164-168°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 3610, 3600-3300 (freies und gebundenes OH), 870 (Epoxid)

3-Oxo-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 58

1,8 g rohes Diol 55 in 40 ml Aceton wurde bei +4°C mit 2,5 ml Jones-Reagenz versetzt. Nach 4 min Rühren unter Eiskühlung wurde die Reaktion durch Zugabe von Isopropanol abgebrochen und die mit Wasser verdünnte Reaktionsmischung mit Ether ausgeschüttelt. Das nach der üblichen Aufarbeitung isolierte Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 chromatographiert. Erhalten wurden 40 mg 57 und 330 mg des etwas polareren Ketons 58.

Smp. 58: 126-128°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D +36,5^\circ$ (c = 0,18; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1675 (C=O, konjug. Keton), 1570, 1510, 1170, 1130, 1040, 990, 890 cm⁻¹

MS: m/e 424 (59%; M⁺), 409 (15%), 382 (3%), 284 (20%), 270 (28%), 162 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,20 (d, J= 2 Hz; 2'-H), 6,55 (d, J= 2 Hz; 3'-H), 1,19 (s, CH₃-19), 0,73 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ε) = 253 (5950), 213 (6740) sh*, 200 (14200) nm

CD (Isooctan): λ_{max} (Δε) = 343 (-1,02), 328 (-2,10) 315 (-2,42), 303 (-2,14), 295 (-1,44), 252 (+6,02), 201 (-9,69) 189 (+2,20) nm

C₂₉H₄₄O₂ gef. C 82,12 H 10,16% ber. C 82,02 H 10,44%

1-Oxo-5α-cholesteno(3,2-b)furan 57

Smp. 107-107,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D +128^\circ$ (c = 0,20; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1680 (C=O, konjug. Keton), 1610, 1130, 950 cm⁻¹

MS: m/e 424 (95%; M⁺), 409 (66%), 312 (13%), 285 (19%), 280 (36%), 256 (20%), 162 (100%), 149 (56%), 108 (38%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,13 (d, J= 2 Hz; 2'-H), 6,43 (d, J= 2 Hz; 3'-H), 1,03 (s, CH₃-19), 0,68 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ε) = 252 (3910), 215 (4840) sh, 197 (15660) nm

CD (Isooctan): λ_{max} (Δε) = 353 (+0,23), 340 (-0,36), 325 (-0,82), 313 (0,82), 249 (+0,93), 199 (+6,10), 185 (-1,90)

* sh = Schulter

2 β -Isopropenyl-5 α -cholestan-1 α ,3 β -diol 54

2,9 g 52b in 20 ml THF wurden mit einer Grignard-Lösung aus 2,2 g Magnesium, 8,5 ml 2-Brompropen⁸¹⁾ und 50 ml THF umgesetzt. Nach 1 h Rühren in der Siedehitze wurde analog 8 aufgearbeitet.

Ausbeute: 2,8 g

Smp. 141-144°C (aus Methanol/Aceton)

IR (CHCl₃): 3610, 3550-3300 (freies und gebundenes OH), 1645 (C=C), 905 cm⁻¹ (C=CH₂)

2 β -(2',3'-Epoxy-2'-propyl)-5 α -cholestan-1 α ,3 β -diol 56

2,7 g 54 in 50 ml Methylendichlorid wurden mit 2,2 g MCPBA versetzt. Nach 1 h wurde analog 23 aufgearbeitet. Das isolierte Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Oxidation eingesetzt.

Smp. 128-130°C (aus Methanol)

3'-Methyl-1-oxo-5 α -cholesteno(3,2-b)furan 59

2,5 g rohes Diol 56 wurden in 80 ml Aceton gelöst und bei 5°C mit 7 ml Jones-Reagenz versetzt. Nach 5 min Rühren unter Eiskühlung wurde analog 58 aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 10:1 ergab 500 mg 59 und ca. 800 mg einer polaren Verbindung, die unter den oben beschriebenen Bedingungen nochmals oxidiert wurden. Chromatographie des in üblicher Weise isolierten Reaktionsproduktes an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 10:1 lieferte 190 mg 60.

Smp. 164-165,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+98,2^\circ}$ (c = 0,24; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1675 (C=O, konjug. Keton), 1620, 1575, 1080, 955 cm⁻¹

MS: m/e 438 (100%; M^+), 423 (49%), 325 (15%), 315 (7%), 298 (13%), 283 (24%), 176 (81%), 163 (55%), 122 (58%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 6,90$ (d, $J = 1,5$ Hz; $2'\text{-H}$), $2,10$ (d, $J = 1,5$ Hz; $3'\text{-CH}_3$), $1,02$ (s, $\text{CH}_3\text{-19}$), $0,69$ (s, $\text{CH}_3\text{-18}$)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 257$ (2850), 220 (5440) sh, 204 (14380) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 355$ (+0,26), 326 (-1,11), 315 (-1,13), 283 (-0,30), 249 (+1,80), 200 (+14,3) nm

3'-Methyl-3-oxo-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 60

Smp.: 125-126°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D +29,6^\circ$ ($c = 0,13$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1670 (C=O , konjug. Keton), 1540 , 1100 , 990 cm^{-1}

MS: m/e 438 (100%; M^+), 423 (31%), 396 (3%), 298 (18%), 283 (16%), 175 (60%), 161 (40%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 6,87$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; $2'\text{-H}$), $2,15$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 3 Hz, $3'\text{-CH}_3$), $1,18$ (s, $\text{CH}_3\text{-19}$), $0,73$ (s, $\text{CH}_3\text{-18}$)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 261$ (4850), 216 (7600) sh, $204,5$ (13720) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 345$ (-1,19), 329 (-2,54), 316 (-2,84), 305 (-2,48), 261 (+5,54), 228 (+1,08), 207 (-6,62), 189 (+0,94) nm

3 β -Hydroxy-5 α -cholesteno(3,2-b)furan 61a

100 mg Keton 58 in 3 ml THF wurden bei 0°C mit 20 mg Lithi-
umalanat reduziert. Nach 15 min Rühren wurde mit Wasser zer-
setzt und filtriert. Rohausbeute nach Trocknen und Eindampfen
90 mg. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton
100:7 lieferte 64 mg Alkohol.

Smp. 139-140,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D -9,0^\circ$ ($c = 0,12$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 3620 (freies OH), 1610, 1500, 1070, 1035, 970 cm^{-1}

MS: m/e 426 (77%; M^+), 411 (43%), 408 (12%), 399 (7%),
393 (73%), 163 (62%), 131 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7,11$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 2'-H), 6,25
(br.s, $W_{1/2}$ ca. 5 Hz; 3'-H), 4,56 (m, $W_{1/2}$ ca. 16 Hz; 3 α -H),
1,07 (s, CH_3 -19), 0,72 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ϵ) = 219 (7490) nm

CD (Isooctan): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 220 (+3,64), 202 (-4,38)

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$ gef. C 81,30 H 10,63 ber. C 81,63 H 10,86%

3 β -Acetoxy-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 61b

60 mg 61a wurden mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemp.
acetyliert. Es wurden nach Chromatographie des in üblicher
Weise isolierten Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether/
Aceton 20:1 45 mg glasiges Acetat gewonnen.

$[\alpha]_D +16,5^\circ$ ($c = 0,29$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1725, 1230 (C=O bzw. C-O, Acetat), 1610, 1500
1070, 1035, 970, 895 cm^{-1}

MS: m/e 468 (53%; M^+), 453 (8%), 426 (70%), 408 (51%),
393 (48%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,18$ (d, $J = 2$ Hz; 2'-H), 6,17 (d, $J = 2$ Hz;
3'-H), 5,80 (m, $W_{1/2}$ ca. 18 Hz; 3 α -H), 2,08 (s, OAc),
1,17 (s, CH_3 -19), 0,73 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): λ_{max} (ϵ) = 216,5 (7900) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 239 (+0,08), 229 (-1,06),$
215 (+4,70) nm

3 β -Pivaloyloxy-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 61c

47 mg 61a wurden mit Pivaloylchlorid in Pyridin bei Raumtemp. acyliert. Es wurden 26 mg Pivalat nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 100:3 isoliert.

Smp. 110-113°C und 123-124°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D +8,1^\circ$ (c = 0,12; CHCl₃)

MS: m/e 510 (13%; M⁺), 495 (1%), 426 (29%), 409 (51%), 393 (14%),

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216,5$ (6680) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 228 (-0,91), 213 (2,88)$ nm

3'-Methyl-3 β -hydroxy-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 62a

110 mg Keton 60 wurden analog 58 reduziert.

Ausbeute: 72 mg

Smp. 65-68°C (aus wässr. Methanol)

$[\alpha]_D -5,3^\circ$ (c = 0,38; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3610 (freies OH), 1610, 1560, 1170, 1120, 990, 950 cm⁻¹

¹H-NMR (CCl₄): δ 6,80 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 2'-H), 4,57 (m, W_{1/2} ca. 15 Hz; 3 α -H), 1,97 (br.s, W_{1/2} ca. 3,5 Hz; 3'-CH₃), 1,07 (s, CH₃-19), 0,70 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 221,5$ nm (7880) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 233 (+2,49), 213 (-7,68)$ nm

3'-Methyl-3 β -acetoxy-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 62b

50 mg 62a wurden analog 61a acetyliert.

Ausbeute: 28 mg

$[\alpha]_D^{20}$ -13,0° (c = 0,29; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1730, 1240 (C=O bzw. C-O;Acetat), 1030, 970 cm⁻¹

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219$ (7520) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 237$ (+0,28), 208 (-2,25),
positiv < 195 nm

3'-Methyl-1 α (1 β -)-hydroxy-5 α -cholesteno(1,2-b)furan 63a (63a)

195 mg Keton 59 in 5 ml THF wurden bei 0°C mit 100 mg Lithiumalanat reduziert. Nach 30 min Rühren unter Eiskühlung wurde analog 61a aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Merck-LOBAR-Säule A) mit Petrol-ether/Aceton 100:1 ergab 115 mg Alkohol 64a (als Schaum) und 36 mg der isomeren Verbindung 63a (glasig). Kristallisationsversuche wurden wegen der Empfindlichkeit (Zersetzung) bei der Substanzen nicht unternommen.

63a: IR (CHCl₃): 3600-2500 (freies und gebundenes OH), 1645, 1565, 1170, 1140, 1090, 1000, 920 cm⁻¹

MS: m/e 440 (5%; M⁺), 422 (2%), 124 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): $\delta = 6,80$ (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 2'-H), 4,05 (s, 1 β -H), 1,95 (br.s, W_{1/2} ca. 3 Hz; 3'-CH₃), 0,67 (s, CH₃-19), 0,65 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 217$ (6480) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 224$ (+1,33), 191 (+3,33) nm

64a: IR (CHCl_3): 3610 (freies OH), 1650, 1570, 1140, 990 cm^{-1}

MS: m/e 440 (3%; M^+), 425 (1%), 124 (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 6,73 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 2'-H), 4,30 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 5 Hz; 1 α -H), 1,97 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 3 Hz; 3'- CH_3), 0,82 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 217$ (6940) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 230$ (-3,56), 210 (+4,43) nm

3'-Methyl-1 α -acetoxy-5 α -cholesteno(3,2-b)furan 63b

30 mg 63a in 2 ml Benzol wurden mit 10 mg N,N-Dimethylamino-pyridin (DMAP)³²⁾, 0,1 ml Pyridin und 0,05 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 h Rühren bei 50°C wurde wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel (Merck-LOBAR-Säule A) mit Petrolether/Aceton 100:1 führte zu 11 mg Acetat (glasig).

IR (CHCl_3): 1730, 1240 (C=O bzw. C-O; Acetat), 1645, 1570, 1170, 1140, 1100, 1020, 970 cm^{-1}

MS: m/e 482 (17%; M^+), 440 (67%), 422 (100%), 407 (9%), 124 (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 6,87 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; 2'-H), 5,50 (s, 1 β -H), 1,97 (s, OAc), 1,88 (s, 3'- CH_3), 0,73 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 217$ (6420) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 210$ (+3,42), positiv ≤ 200 nm

3'-Methyl-1 β -acetoxy-5 α -cholesteno(3,2-b)furan 64b

110 mg 64a in 2 ml Benzol wurden mit 50 mg DMAP, 0,3 ml Pyridin und 0,1 ml Acetanhydrid versetzt und 6 h in der Siedehitze gerührt. Danach wurde wie üblich aufgearbeitet. Nach DC-Analyse waren ca. 3% des Edukts verestert worden. Chromatogra-

phie an Kieselgel (Merck-LOBAR-Säule A) mit Petrolether/Aceton 100:1 ergab 25 mg glasiges Acetat.

MS: m/e 482 (9%; M⁺), 440 (26%), 422 (40%), 166 (35%), 124 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 6,77 (br.s, W_{1/2} ca. 5 Hz; -2'-H), 5,73 (br.s, W_{1/2} ca. 6 Hz; 1α-H), 2,00 (s, OAc), 1,71 (br.s, W_{1/2} ca. 3 Hz; 3'-CH₃), 0,92 (CH₃-19; zusammen mit Signalen der Seitenkette), 0,66 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): λ_{max}(ε) = 217 (6940) nm

CD (Isooctan): λ_{max}(Δε) = 228 (-1,70), 211 (+2,37) nm

Nach längerem Erhitzen von reinem Edukt 64a unter den oben beschriebenen Acetylierungsbedingungen läßt sich im NMR-Spektrum auch das epimere Acetat 63b nachweisen.

2ξ-(Prop-2'-inyl)-5α-cholestan-3-on 66

Eine Lösung aus 2,3 g Cholestanon (20), 1 ml Pyrrolidin und 40 ml Benzol erhitze man 4 h unter Rückfluß, wobei das Reaktionswasser azeotrop entfernt wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel und das überschüssige Amin im Vak. abdestilliert und das gelbliche Enamin 65 (Smp. des Rohproduktes 102-105°C; Lit.⁸²): 105-110°C) in 40 ml Benzol/DMSO (1:1) aufgenommen. Die Lösung wurde nach Zugabe von 2 ml Propargylbromid 20 h bei 40°C gerührt, danach durch Zusatz von 15 ml Wasser und einstündiges Erhitzen unter Rückfluß hydrolysiert. Die übliche Aufarbeitung führte zu 2,2 g dunkelbraunem, öligem Rohprodukt, das nach DC-Analyse aus dem gewünschten Produkt und nicht umgesetztem Edukt bestand. Säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel mit

Methylenchlorid lieferte 0,66 g alkylisiertes Keton 66

Smp. 86-89°C (aus Diisopropylether)

IR (CHCl₃): 3300 (C≡CH), 2210 (C≡C), 1705 cm⁻¹ (C=O, Keton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (s, CH₃-19), 0,61 (s, CH₃-18)

2f-(Methylcarbonylmethyl)-5α-cholestan-3-on 67

Eine Lösung aus 0,65 g 66 in 35 ml wässrigem THF (10% Wasser) und 0,5 ml 2N Schwefelsäure wurde in Gegenwart von 50 mg Quecksilber(II)sulfat³⁴⁾ 3 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde filtriert und nach Zusatz von Wasser mit Ether extrahiert. Die übliche Aufarbeitung ergab 0,60 g festen Rückstand, der nach DC durch eine polarere Verbindung schwach verunreinigt war. Säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrol-ether/Aceton 10:1) wurden 0,50 g Diketon 67 isoliert.

Smp. 90,5-92°C (aus Methanol/Ether)

IR (CHCl₃): 1705 cm⁻¹ (C=O, Keton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,15 (s, CH₃CO), 1,08 (s, CH₃-19), 0,66 (s, CH₃-18)

2'-Methyl-5α-cholesteno(3,2-b)furan 68

Eine Lösung von 0,42 g Diketon 67 und 60 mg p-Toluolsulfonsäure³³⁾ in 40 ml Benzol erhitzte man zum Sieden, wobei das gebildete Wasser azeotrop entfernt wurde. Nach 30 min wurde die dunkelbraune Reaktionslösung wie üblich aufgearbeitet. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether lieferte 270 mg Furan 68.

Smp. 108-109,5°C (aus Methanol/Ether)

[α]_D +51,0° (c = 0,37; CHCl₃)

IR (CHCl_3): 1680, 1650, 1595, 1160, 1100, 970, 950 cm^{-1}

MS: m/e 424 (94%; M^+), 409 (2%), 284 (3%), 108 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 5,46 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 3 Hz; 3'-H), 2,15 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 3 Hz; 2'- CH_3), 0,75 (s, CH_3 -19), 0,66 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$, = 221,5 nm (7180) nm^{-1}

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$ = 232 (+1,54), 221 (+1,20) sh, negativ <205 nm

(CH_3CN): 233 (+1,05), negativ <205 nm

3 α -(Prop-2-ynyl)-5 α -cholestan-2 β -ol 69

1,0 g Epoxid 7 in 10 ml Ether wurde bei 20°C in einer unter den Bedingungen von Lit.⁸³⁾ hergestellten Grignard-Lösung aus 5,4 g Propargylbromid, 1,1 g Magnesium und 25 ml Ether getropft und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde analog 8 aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch isoliert.

Ausbeute: 0,90 g

Smp. 169-170,5°C (aus Methanol)

IR (CHCl_3): 3600-3200 (gebundenes OH), 3300 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{CH}$)

3 ξ -(Pro-2-ynyl)-5 α -cholestan-2-on 70

0,8 g 69 in 30 ml Aceton wurden bei 20°C mit 0,7 ml Jones-Reagenz versetzt. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Isopropanol abgebrochen und das Keton nach Zusatz von Wasser mit Ether extrahiert.

Ausbeute: 0,75 g Rohprodukt

Smp. 87-89°C (aus Methanol)

IR (CHCl_3): 3300 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Keton)

3 ξ -(Methylcarbonylmethyl)-5 α -cholestan-2-en 71

Die mit 0,7 g Rohprodukt 70 analog zu 67 durchgeführte Hg²⁺-katalysierte Wasseranlagerung ergab nach säulenchromatographischer Reinigung des isolierten Rohproduktes 0,48 g Diketon 71.

Smp. 143,5-144,5°C (aus Methanol)

IR (CHCl₃): 1705 cm⁻¹ (C=O, Keton)

2'-Methyl-5 α -cholesteno(2,3-b)furan 72

0,30 g Diketon 71 wurden wie bei der Bildung von 68 beschrieben zum Furan 72 cyclisiert.

Ausbeute: 0,15 g

Smp. 105-106°C (aus Methanol/Ether)

[α]_D +51,0° (c = 0,29; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1580, 1100, 1000, 950, 915 cm⁻¹

MS: m/e 424 (34%), 108 (100%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 5,50 (br.s, W_{1/2} ca. 3 Hz; 3'-H), 2,13 (br.s, W_{1/2} ca. 2,5 Hz; 2'-CH₃), 0,76 (s, CH₃-19), 0,67 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220 (7310) \text{ nm}$

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 244 (+0,23), 226 (-2,02), 206 (+1,08)$
positiv <200 nm

(CH₃CN): 242 (+0,11), 225 (-1,00), 205 (+0,50) nm

5 β -Cholestan-3-on 73

15 g Enon 32 und 0,5 g Kaliumhydroxid wurden in 220 ml Ethanol gelöst und über 0,2 g 10-proz. Pd/C unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 25 min abgeschlossen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit 0,5 ml Essigsäure versetzt und im Vak. auf ein Volumen von ca. 150 ml eingeengt. Kristallisation bei -20°C lieferte 10 g Keton 73 mit dem Smp. 60-61°C.

$[\alpha]_D +32,9^\circ$ (c = 0,91; CHCl₃)

2-Hydroxymethylen-5 β -cholestan-3-on 74

5,0 g Keton 73 in 40 ml Benzol wurden innerhalb von 15 min zu einer gerührten Suspension aus 1,6 g frisch hergestelltem Natriummethylat und 7 ml Ameisensäureethylester in 100 ml Benzol getropft^{36,37)}. Nach 6 h wurde das gelbe Na-Salz abfiltriert, mit Benzol gewaschen und in möglichst wenig Methanol gelöst. Die Verbindung wurde durch Zugabe von 2N Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion, Versetzen mit Wasser und Extraktion mit Ether isoliert. Das Rohprodukt enthielt nach DC-Analyse zwei Verunreinigungen, die weder durch Säulenchromatographie noch durch Kristallisation vollständig entfernt werden konnten.

Ausbeute: 3,8 g

Smp. 94-96°C (aus Isopropanol) (Lit.³⁷⁾ 101-103°C)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 14,0 (br.s, =CHOH), 8,21 (br.s, $w_{1/2}$ ca. 3 Hz; =CHOH), 1,06 (s, CH₃-19), 0,68 (s, CH₃-18)

IR (CHCl₃): 1645 (C=O, konjug. Keton), 1595 (C=C) cm⁻¹

2-Methoxymethylen-5 β -cholestan-3-on 75

Eine Lösung von 3,5 g 74 und 0,60 g Natriummethylat in 15 ml Methanol wurde mit 1 ml Dimethylsulfat versetzt und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde ohne Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Eine kleine Menge wurde zu analytischen Zwecken säulenchromatographisch an Florisil mit Petrolether/Aceton 10:1 rein isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 7,05 (br.s, $\text{W}_{1/2}$ ca. 4,5 Hz; $=\text{CHOCH}_3$), 3,82 (s, OCH_3), 1,05 (s, CH_3 -19), 0,67 (s, CH_3 -18)

2'-Ethoxycarbonyl-5 β -cholesteno(3,2-b)furan 76b

2 ml Diazoessigeste⁸⁴⁾ wurden bei 160°C innerhalb von 10 min zu 3,5 g rohem Enolether 75 und 100 mg wasserfreiem Kupfersulfat getropft. Aus dem dunkelbraunen, schmierigen Reaktionsprodukt konnte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylendichlorid 1,3 g UV-aktive Substanz abgetrennt werden. Eine nochmalige Chromatographie dieses nicht einheitlichen Materials führte zu 480 mg Ester 76 und ca. 650 mg Mischfraktion.

Smp. 96-98°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+14,3^\circ}$ (c = 0,31; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1710 (aromat. Ester), 1630, 1140, 1100, 1020, 960 cm^{-1}

MS: m/e 482 (63%; M^+), 467 (6%), 437 (6%), 369 (19%), 328 (7%), 315 (45%), 156 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,68 (s, 3'-H), 4,35 (qu, J = 8 Hz; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,35 (t, J = 8 Hz; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,07 (s, 19- CH_3), 0,63 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 284 (9880), 270 (14080), 272 (16770), 266 (15550), 262 (12900), 218 (3200) \text{ sh nm}$

2'-Carboxy-5 β -cholesteno(3,2-b)furan 76a

480 mg Ester in 20 ml 2%iger methanolischer Kalilauge wurden 1 h in der Siedehitze gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergab 440 mg rohe Säure 76a.

Smp. 250-254°C (aus Aceton)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 273 (14650) \text{ nm}$

5 β -Cholesteno(3,2-b)furan 77

210 mg umkristallisierte Säure 76a in 4 ml Dimethylacetamid wurden mit einer Spatelspitze Kupferpulver versetzt und 45 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 150 mg

Smp. 66,5-69°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+31,4^\circ} (c = 0,32; \text{CHCl}_3)$

IR (CHCl_3): 1645, 1530, 1500, 1090, 900 cm^{-1}

MS: m/e 410 (48%; M^+), 395 (3%), 328 (6%), 315 (24%), 297 (6%), 94 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7,05$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 5 Hz; 2'-H), 5,92 (d, $J = 2$ Hz; 3'-H), 1,07 (s, CH_3 -19), 0,65 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (6020) \text{ nm}$

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 225 (-0,98), 206 (+0,16) \text{ nm}$

(CH_3CN): 225 (-0,60), 201 (+0,24) nm

2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on 79

Eine Lösung aus 11 g 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on (78), erhalten durch Bromierung von Koprostanon (73) in Essigsäure³⁷ (Smp. 109-109,5°C), und 75 g Kaliumacetat in 350 ml Essigsäure wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt³⁸). Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des viskosen braunen Rückstandes aus Ethanol lieferte 4,4 g 79.

Smp. 149-150°C

(Lit.^{38a}): 148-150°C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,24 (dd, $1J_{1\alpha,2\alpha} + J_{1\beta,2\alpha}$ = 18 Hz; 2 α -H), 2,13 (s, OAc), 1,06 (s, CH₃-19), 0,69 (s, CH₃-18)

2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on-ethylendithioacetal 80

4,4 g Keton 79 und 0,9 ml Ethandithiol in 15 ml Methylen-dichlorid wurden unter Eiskühlung mit 1 ml BF₃-Etherat versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Dithioacetal wurde ungereinigt weiterverwendet.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,05 (dd, $1J_{1\alpha,2\alpha} + J_{1\beta,2\alpha}$ = 15 Hz; 2 α -H), 3,30 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 4 Hz; -SCH₂CH₂S-), 2,05 (s, OAc), 0,96 (s, CH₃-19), 0,63 (s, CH₃-18)

2 β -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on-ethylendithioacetal 81

5 g rohes Dithioacetal 80 und 2 g Natriumhydroxid in 200 ml Methanol wurden 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in Ether

aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der rohe Alkohol (4,1 g) wurde in der nachfolgenden reduktiven Entschwefelung eingesetzt.

Smp. 125-127°C (aus wässr. Methanol)

5 β -Cholestan-2 β -ol 82

Eine Lösung aus 4,1 g rohem 81 in 30 ml Methanol/Aceton (1:1) wurde mit 60 g käuflichem Raney-Nickel (W-2) 2 h unter Rückfluß gerührt. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung nach Jones⁷⁶⁾ oxidiert.

Smp. 102,5-103°C (aus Methanol) (Lit.⁸⁵⁾: 100-104°C)

5 β -Cholestan-2-on 83

3,3 g roher Alkohol 82 in 30 ml Aceton wurde mit 3 ml Jones-reagenz versetzt. Durch Zusatz von Isopropanol wurde die Reaktion nach 15 min abgebrochen und das Keton nach Zugabe von Wasser mit Ether extrahiert. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 15:1 ergab 1,9 g Keton 83.

Smp. 82-84°C u. 86-87°C (aus Ethanol) (Lit.⁸⁵⁾: 86-88°C)

$[\alpha]_D^{20} +21,1^\circ$ (c = 0,21; Dioxan)

IR (CHCl₃): 1710 cm⁻¹ (C=O, Keton)

MS: m/e 386 (43%; M⁺), 371 (7%), 318 (100%),

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (s, CH₃-19), 0,64 (s, CH₃-18)

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 322 (-0,43)\text{sh}, 301 (-0,73), 293 (-0,72)$
188 (-6,68)nm

5 β -Cholest-3-en-2-on 84

In einem zweiten Ansatz wurde nach der Entschwefelung des Dithioacetals mit selbsthergestelltem Raney-Nickel⁸⁶⁾ ein Gemisch aus gesättigtem und ungesättigtem Material erhalten. Eine säulenchromatographische Trennung war nach der Jones-Oxidation des Gemisches möglich. Der Alkohol 82 und der entsprechende Allylalkohol waren danach im Verhältnis 2:1 gebildet worden. Die spektroskopischen Daten des ungesättigten Ketons lassen sich sehr gut mit denen des bisher unbekannten 5 β -Cholest-3-en-2-on (84) vereinbaren. Das Hydrierungsprodukt war identisch mit dem gesättigten Keton 83. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Smp. 102,5-103°C (aus Methanol)

$[\alpha]_D$ -86,7° (c = 0,22; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1665 cm⁻¹ (C=O, konjug. Enon)

MS: m/e 384 (100%; M⁺), 369 (14%), 366 (4%), 220 (55%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,65 (dd, J = 10 Hz u. J = 1,5 Hz; 4-H), 6,00 (dd, J = 10 Hz u. J = 2,5 Hz; 3-H), 1,12 (s, CH₃-19), 0,66 (s, CH₃-18)

UV (Ethanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 233 (6470) nm

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 332 (-1,29), 235 (-3,84), 205 (+0,41) nm

3-Hydroxymethylen-5 β -cholestan-2-on 85

1,0 g Keton 83 wurde analog 73 formyliert. Nach 6 h wurde die gelbe Reaktionsmischung in Ether aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methanol/Ether erbrachte 0,75 g 85.

Smp. 125-127°C (Lit.⁸⁷⁾: 128-130°C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 14,1 (br.s, C=CHOH), 8,63 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz, C=CHOH), 1,05 (s, CH₃-19), 0,66 (s, CH₃-18)

2'-Ethoxycarbonyl-5 β -cholesteno(2,3-b)furan 87b

Analog zur Darstellung von 75 wurden 0,7 g 85 in den Enol-ether 86 überführt. Das Rohprodukt wurde anschließend ohne zusätzliche Reinigung mit Diazoessigester⁸⁴⁾ unter den bekannten Bedingungen zum Ester 87b umgesetzt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylendichlorid konnten 215 mg Ester sauber abgetrennt werden.

Smp. 82-85°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{25} -56,8^\circ$ (c = 0,19; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1710 (C=O, arom. Ester), 1635, 1605, 1175, 1135, 1105, 1025, 970 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,0 (s, 3'-H), 4,35 (qu, J = 8 Hz; CO₂CH₂CH₃), 1,36 (t, J = 8 Hz; -CO₂CH₂CH₃), 1,12 (s, CH₃-19), 0,65 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 284 (10530), 278 (15200), 272 (18430), 267 (16940), 261,5 (14340), 215 (3800)sh nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 271 (-4,68), 217 (-0,37) nm

2'-Carboxy-5 β -cholesteno(2,3-b)furan 87a

200 mg Ester wurden durch Erhitzen in 2%iger methanolischer Kalilauge hydrolysiert.

Ausbeute: 170 mg

Smp. 252-256°C (aus Aceton)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 273 (16800) nm

CD (Dioxan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 272 (-4,48), 219 (-0,31) nm

5 β -Cholesteno(2,3-b)furan 88

160 mg Säure 87a in 3 ml Dimethylacetamid wurden durch einstündiges Erhitzen unter Rückfluß in Gegenwart von Kupferpulver decarboxyliert.

Ausbeute: 59 mg

Smp. 76-76,5°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D -0,5^\circ$ (c = 0,40; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1505, 1130, 900 cm^{-1}

MS: m/e 410 (47%; M^+), 395 (7%), 315 (66%), 314 (60%)
297 (15%), 94 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 7,11 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 5 Hz; 2'-H), 6,21 (d, J = 2 Hz; 3'-H), 1,09 (s, CH_3 -19), 0,64 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 221 (6550) nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$ = 225 (-0,5) sh, 206 (-2,24) nm

(CH_3CN): 210 (-1,26) nm

2-Hydroxymethylen-5 α -cholestan-3-on 89

2,0 g Cholestanon wurden unter den bereits beschriebenen Bedingungen zum Hydroxymethylen-ke-ton umgesetzt. 89 wurde aus dem in Methanol gelösten Na-Salz durch Zugabe von verdünnter Salzsäure freigesetzt, abfiltriert und mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen.

Ausbeute: 1,6 g

Smp. 176-178°C (aus Methanol/Methylendichlorid)

(Lit.⁸⁸): 180-182°C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): = 14,28 (br.s, $W_{1/2}$ ca. 6 Hz; C=CH $\underline{\text{OH}}$), 8,63 (s, C=CH $\underline{\text{OH}}$), 0,78 (s, CH_3 -19), 0,69 (s, CH_3 -18)

5 α -Cholestano(2,3-c)furan 22

Eine Lösung aus 1,2 g 89, 0,35 ml n-Butanthiol in 45 ml Benzol wurde mit 75 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 5 min zum Sieden erhitzt^{40,41}. Längere Reaktionszeiten führten zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen mit verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. Das dabei erhaltene gelbe Öl war dünnstschichtchromatographisch einheitlich und wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. (Ausbeute: 1,2 g) 240 mg Natriumhydrid und 5 ml Dimethylsulfoxid wurden bei 65-70°C bis zum Abklingen der Wasserstoffentwicklung erwärmt. Nach Zusatz von 10 ml THF wurde auf -10°C abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 2,04 g Trimethylsulfoniumjodid in 10 ml DMSO zugegeben⁴². Zu dieser Suspension wurden nach 10 min bei unveränderter Temperatur 1,2 g roher Thioenolether 90 in 5 ml THF getropft. Es trat augenblicklich eine intensive Rotfärbung ein. Nach 1 h Rühren bei -5 bis 0°C wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wusch man mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und versetzte das Filtrat mit 0,5g Quecksilber(II)chlorid und rührte 1 h bei Raumtemp. Anschließend wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein öliges gelbes Rückstand, aus dem durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 0,60 g farbloses Produkt isoliert wurden.

Smp. 105-105,5°C (aus Methanol/Ether) (Lit.⁸⁹): 105-105,5°C)

$[\alpha]_D^{+40,2^\circ}$ (c = 0,31; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1040, 895 cm⁻¹

MS: m/z 410 (100%; M⁺), 395 (12%), 316 (15%), 315 (19%), 297 (12%), 270 (25%), 255 (30%)

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,02 (br.s, W_{1/2} ca. 3 Hz; 1'-u. 3'-H), 0,73 (s, CH₃-19), 0,67 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (4570) \text{ nm}$

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 226 (-1,44), 207 (+0,16) \text{ nm}$
 $(\text{CH}_3\text{CN}): 227 (-1,05), 206 (+0,50) \text{ nm}$

5 β -Cholestano(2,3-c)furan 93

0,72 g Hydroxymethylen-keton 74 wurden mit 0,20 ml Butanthiol - wie beim 5 α -Derivat beschrieben - in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure in den Thioenolether überführt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 20:1 konnte 91 von den Verunreinigungen, die vom dünn-schicht-chromatographisch nicht einheitlichen Ausgangsketon her-rührten - siehe dazu S. 90 - abgetrennt werden. 0,30 g 91 wurden anschließend mit Dimethylsulfoniummethy-lid unter den bekannten Bedingungen zum Furan 93 umgesetzt.

Ausbeute: 130 mg

Smp. 66-69°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D +20,4^\circ$ (c = 0,28; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 1040, 895 cm^{-1}

MS: m/e 410 (66%; M^+), 395 (9%), 316 (100%), 315 (86%), 297 (16%), 270 (4%), 255 (8%),

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 7,04$ (br.s, $W_{1/2}$ ca. 6 Hz; 1'u. 3'-H), 1,07 (s, CH_3 -19), 0,64 (s, CH_3 -18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (4970) \text{ nm}$

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 227 (+2,33), 205 (-0,08) \text{ nm}$
 $(\text{CH}_3\text{CN}): 228 (+2,89), 210 (-0,61) \text{ nm}$

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$ gef. C 84,84 H 11,29 ber. C 84,81 H 11,29%

Cholest-5-en-3 β ,4 β -diol 95

Lösungen aus 25 g Selendioxid in 500 ml Essigsäure und 10 ml Wasser bzw. 50 g Cholesterin (94) in 250 ml Benzol wurden jeweils auf 80°C erwärmt und nach dem Zusammengeben 45 min unter Rückfluß erhitzt. Die dunkle Reaktionsmischung wurde mit 100 g Natriumacetat versetzt und für kurze Zeit in der Siedehitze gerührt. Zur weiteren Aufarbeitung wurde die auf ca. 50°C abgekühlte Mischung in 1 l halbgesättigte Kochsalzlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige 2x mit Ether extrahiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel und der Essigsäure im Vak. wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der braune Rückstand wurde mehrmals in Petrolether aufgeschlämmt und abfiltriert. Es verblieb ein gelbliches Produkt, das nach einer Behandlung mit Aktivkohle aus Aceton umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 25 g

Smp. 174-175°C

(Lit.⁴³): 176-177°C)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,60 (m, W_{1/2} ca. 8 Hz; 6-H), 4,08 (d, J = 3 Hz; 4 α -H), 3,5 (m, W_{1/2} ca. 18 Hz; 3 α -H), 1,17 (s, CH₃-19), 0,69 (s, CH₃-18)

5 α -Cholestan-3 β ,4 β -diol 96

10 g Diol 95 wurden in 400 ml Essigsäure mit 450 mg PtO₈ (vorhydriert in 40 ml Essigsäure) bei Raumtemp. bis zur Aufnahme von ca. 2 Moläquivalenten H₂ gerührt. Nach DC-Analyse lag ein Gemisch aus Edukt 95, gesättigtem Diol 96, Cholestanol und überhydrierten unpolaren Verbindungen vor. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel im Vak. bis zur beginnenden Kristallisation abgezogen. Das Kristallisat wurde mehrmals in kaltem Petrolether aufgeschlämmt und abfiltriert. Laut ¹H-NMR-Spektrum bestand der verbliebene Rückstand nur noch aus einem Gemisch der gesättigten und un-

gesättigten Diole 95 bzw. 96. Die neu auftretenden Signale wurden wie folgt zugeordnet:

(CDCl_3): $\delta = 3,67$ (m, $\text{W}_{1/2}$ ca. 8 Hz; $4\alpha\text{-H}$), $1,02$ (s, $\text{CH}_3\text{-19}$), $0,65$ (s, $\text{CH}_3\text{-18}$)

Ein chromatographische Trennung der beiden Verbindungen war nicht möglich. Der Rückstand wurde daher in 30 ml Pyridin gelöst und mit 2,0 g Acetanhydrid versetzt. Die übliche Aufarbeitung nach 18 h Reaktionszeit bei Raumtemp. ergab 7,8 g Gemisch aus 97 und dem 3-Monoacetat der Verb. 95 als Hauptkomponenten.

3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-4-on 98

7,5 g des rohen Acetylierungsgemisch in 150 ml Essigsäure wurden bei Raumtemp. mit 100 ml 2%iger Lösung aus CrO_3 in Essigsäure versetzt⁴⁴). Nach 30 min Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von Isopropanol abgebrochen, das Lösungsmittel im Vak. abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Extraktion mit Ether und die üblich Behandlung der organischen Phasen lieferte 7,4 g Rohprodukt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 15:1 konnten 3,8 g Keton 98 abgetrennt werden.

Smp. $117\text{--}120,5^\circ\text{C}$ (aus Aceton) (Lit.⁴⁵): $115\text{--}116^\circ\text{C}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,20$ (m, $\text{W}_{1/2}$ ca. 18 Hz; $3\alpha\text{-H}$), $2,11$ (s, OAc), $0,75$ (s, $\text{CH}_3\text{-19}$). $0,66$ (s, $\text{CH}_3\text{-18}$)

3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-4-on-ethylendithioacetal 99

3,7 g Keton 98 in 10 ml Methylendichlorid wurden unter Eiskühlung mit 2 ml Ethandithiol und 3 ml BF_3 -Etherat versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die übliche Aufarbeitung

ergab 3,5 g Rohprodukt, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde.

Smp. 181-183°C (aus Aceton)

3 β -Hydroxy-5 α -cholestan-4-on-ethylendithioacetal 100

3,5 g rohes Dithioacetal 99 und 2 g Kaliumhydroxid in 50 ml Dioxan wurden 3 h bei 60°C gerührt. Nach Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wurde das Lösungsmittel in Vak. abgedampft und der Rückstand in Ether aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 3,2 g gering verunreinigtes Rohprodukt.

Smp. 204-205°C (aus Aceton)

5 α -Cholestan-3,4-dion-4-ethylendithioacetal 101

3,0 g roher Alkohol 100 in 20 ml Methylendichlorid wurden mit 1,6 g Pyridiniumchlorochromat⁴⁶⁾ versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 4 h wurden nochmals 1,2 g Oxidationsmittel zugegeben. Nach insgesamt 18 h wurde wie in der Vorschrift⁴⁶⁾ angegeben durch Verdünnen mit Ether aufgearbeitet. Der abfiltrierte braune Niederschlag wurde mehrmals mit Ether ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 25:1 gereinigt.

Ausbeute: 1,5 g

Smp. 177-182°C (aus Aceton)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,18 (br.s, W_{1/2} ca. 7 Hz; -SCH₂CH₂S-), 1,10 (s, CH₃-19), 0, 67 (s, CH₃-18)

CD (CH₃CN): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 309 (-4,60), 275 (-1,0)sh, 222 (+6,4)nm

2-Hydroxymethylen-5 α -cholestan-3,4-dion-4-ethylendithioacetal 102

Keton 101 (1,4 g) wurde analog 73 formyliert. Nach 5 h wurde wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation des Rohproduktes (1,45 g) aus Essigester lieferte 1,0 g 102.

Smp. 91-95°C

MS: m/e 504 (5%; M⁺), 476 (100%), 461 (3%), 449 (6%), 420 (76%), 387 (21%), 356 (14%), 328 (10%), 317 (13%), 314 (9%)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 14,2 (br.s, W_{1/2} ca. 8 Hz; -C=CHOH), 8,66 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; -C=CHOH), 3,90-3,10 (m, -SCH₂CH₂S-) 0,87 (s, CH₃-19), 0,67 (s, CH₃-18)

4,4-Ethandiyldimercapto-5 α -cholestan-(2,3-c)furan 104

0,8 g 102 wurden mit 0,25 ml Butanthiol auf die übliche Weise in den Thioenolether überführt. Nach der Säulenchromatographie wurden 0,65 g 103 erhalten, das analog zu 90 sofort mit Dimethylsulfoniummethyldid zum Furan 104 umgesetzt wurde. Ausbeute: 145 mg

Smp. 123-124°C (aus Methanol/Ether)

$[\alpha]_D^{+9,7^\circ}$ (c = 0,39; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 1150, 1050, 900 cm⁻¹

MS: m/e 500 (100%; M⁺), 485 (4%), 472 (35%), 454 (2%), 439 (23%), 407 (9%), 315 (8%), 184 (18%),

¹H-NMR (CCl₄): δ = 7,25 (d, J = 1,5 Hz; 1'(3')-H), 6,82 (br.s, W_{1/2} ca. 4 Hz; 3'(1')-H), 3,25 (br.s, W_{1/2} ca. 5 Hz; -SCH₂CH₂S-) 0,83 (s, CH₃-19), 0,65 (s, CH₃-18)

UV (Isooctan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 260 (670)sh, 232 (2350)sh, 204 (8000)sh nm

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ = 252 (-2,65), 208 (-3,30), 196 (+2,2)nm

3-Methoxy-5 α -cholest-2-en-1-on

Die Verbindung wurde analog der Literaturvorschrift⁷⁴⁾ aus 5 α -Cholestan-1,3-dion und Diazomethan in etherischer Lösung dargestellt. Die physikalischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.

CD (Isooctan): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 362 (+0,17), 350 (-0,70)_{sh}, 334 (-2,0), 320 (-2,49), 237 (+9,88), 195 (+9,39) \text{ nm}$

6. Literaturverzeichnis

- 1) R. Grosser, Diplomarbeit, Bochum 1976
- 2) D.L. Storm und T.A. Spencer, Tetrahedron Lett. 1967, 1865
- 3) G. Gaylord und E.L. Becker, Chem.Rev. 49, 413 (1951)
- 4) R. Dammann, M. Braun und D. Seebach, Helv.Chim.Acta 59, 2821 (1976)
- 5) T. Nakano, M. Hasegawa und C. Djerassi, Chem.Pharm.Bull. 11, 465 (1963)
- 6) G.H. Alt und D.H.R. Barton, J.Chem.Soc. 1954, 4284
- 7) R.F. Zürcher, Helv.Chim.Acta 46, 2054 (1963)
- 8) K. Tori und K. Aono, Ann.Rept.Shionogi Res.Lab. 14, 163 (1964)
- 9) H. Hunsdiecker, Chem.Ber. 80, 141 (1947)
- 10) W.G. Young, L. Richards und J. Azorlosa, J.Amer.Chem.Soc. 61, 3070 (1939)
- 11) R.H. deWolfe und W.G. Young, Chem.Rev. 56, 753 (1956)
- 12) H. Budzikiewics, C. Djerassi und D.H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 63, Holden Day, San Francisco 1967
- 13) H. Minato und T. Nagasaki, J.Chem.Soc.(C), 1966, 377
- 14) Q.J. Porter und N. Baldas, Mass Spectroscopy of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, New York 1971
- 15) H.R. Nace und R.N. Iacona, J.Org.Chem. 29, 3498 (1964)
- 16) G.F.H. Green und A.G. Long, J.Chem.Soc. 1961, 2532
- 17) R. Albrecht und Ch. Tamm, Helv.Chim.Acta 40, 2216 (1957)
- 18) H.B. Henbest und R.A.L. Wilson, J.Chem.Soc. 1956, 3289
- 19) S. Julia und C. Moutonnier, Bull.Soc.Chim. 1964, 979
- 19a) S. Julia und C. Moutonnier, Bull.Soc.Chim. 1964, 321
- 20) Org.Synth. Coll.Vol. IV, 195
- 21) B.R. Davies und P.D. Woodgate, J.Chem.Soc.(C), 1966, 2006
- 22) Y.S. Rao, Chem.Rev. 76, 625 (1976)
- 23) P. Striebel und Ch. Tamm, Helv.Chim.Acta 37, 1094 (1954)
- 24) M. Weissenberg, D. Lavie und E. Clotter, Tetrahedron 29, 353 (1973)
- 25) H. Fritel und P. Baranger, Compt.rend. 241, 674 (1955)

- 26) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry Vol. II S. 87, Holden-Day, San Francisco 1967
- 27) M. Tada und T. Takahashi, Tetrahedron Lett. 1973, 3999
- 28) J.T. Pinhey und S. Sternhell, Tetrahedron Lett. 1963, 275
- 29) L. Novitny, Z. Samek, J. Harmatha und F. Sorm, Coll. Czech.Chem.Comm. 34, 336 (1969)
- 30) Y. Ishizaki, Y. Tanahashi und T. Takahashi, Chem. Comm. 1969, 551
- 31) T. Sato, Y. Moryama, H. Nagano, Y. Tanashi und T. Tanashi, Bull.Chem.Soc.Jpn., 48, 112 (1975)
- 32) W. Steglich und G. Höfle, Angew.Chem. 81, 1001 (1969)
- 33) R. Ramsseul und A. Rassat, Bull.Chim.Soc. 1963, 2214
- 34) J.S. Reichert, J.H. Bailey und J.A. Nieuwland, J.Am.Chem. Soc. 45, 1552 (1923)
- 35) C.W. Shoppee, A.B. Devine und R.E. Lack, J.Chem.Soc. 1965, 6458
- 36) K. Tsuda und S. Nozoe, Chem.Pharm.Bull. 7, 232 (1959)
- 37) R.O. Clinton, R.L. Clarke, F.W. Stonner, A.J. Manson K.F. Jennings und D.K. Phillips, J.Org.Chem. 27, 2800 (1962)
- 38) Y. Satoh, M. Mukoh, Y. Ogaki, T. Takahashi, T. Kimura H. Aoki und A. Hagitani, Bull.Chem.Soc.Jpn. 39, 855 (1966)
- 38a) R. Sandmeier und Ch. Tamm, Helv.Chim.Acta 56, 2238 (1973)
- 39) M.E. Garst und T.A. Spencer, J.Am.Chem.Soc. 95, 250 (1973)
- 40) R.E. Ireland und J.A. Marshall, J.Org.Chem. 27, 1615 (1962)
- 41) E. Yoshii, T. Koizumi, S. Mizuno und E. Kitatsuji Chem.Pharm.Bull. 24, 3216 (1976)
- 42) E.J. Corey und M. Chaykovsky, J.Am.Chem.Soc. 87, 1353 (1965)
- 43) O. Rosenheim und W.M. Starling, J.Chem.Soc. 1937, 377
- 44) S. Liebermann und D.K. Fukushima, J.Am.Chem.Soc. 72, 5211 (1950)
- 45) S.M. Kupchan, P. Slade, R.J. Young und G.W.A. Milne, Tetrahedron 1962, 499

- 46) E.J. Corey und J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2649
- 47) A.R. Katritzky und A.P. Ambler, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky), S. 201, Academic Press, New York 1963
- 48) R.F.M. White, Lit. 47, S. 124
- 49) T. Komeno, S. Ishihara und H. Itani, Tetrahedron 28, 4719 (1972)
- 50) T. Komeno und H. Itani, Chem.Pharm.Bull. 21, 335 (1973)
- 51) G. Snatzke, Privatmitteilung
- 52) T.A. Koopmans, Physica 1, 104 (1933)
- 53) J.H.D. Eland, Int.J.Mass.Spectron.Ion Phys. 2, 471 (1969)
- 54) D.W. Turner, C. Baker, A.D. Baker und C.R. Brundle, Molecular Photoelectron Spectroscopy, Interscience, London 1970
- 55) P.J. Derrick, L. Åsbrink, O. Edqvist, B.-Ö. Jonsson und E. Lindholm, Int.J.Mass.Spectron.Ion Phys. 6, 161 (1971)
- 56) N. Solony, F.W. Birss und J.B. Greenshields, Can.J.Chem. 42, 1569 (1964)
- 57) R.A. Sallavanti und D.D. Fitts, Int.J.Quantum.Chem. III, 33 (1969)
- 58) G. Höjer, Acta Chem.Scand. 23, 2589 (1969)
- 59) D.T. Clark, Tetrahedron 24, 2663 (1968)
- 60) P. Siegbahn, Chem.Phys.Lett. 8, 245 (1971)
- 61) W. von Niessen, W.P. Kraemer und L.S. Cederbaum, J.Electron Spectrosc.Relat.Phenom. 8, 179 (1976)
- 62) B.V. Cheney und R.E. Christoffersen, J.Chem.Phys. 56, 3503 (1972)
- 63) W.L. Jorgensen und L. Salem, Orbitale organischer Moleküle, Verlag Chemie, Weinheim 1974
- 64) J.M. Hollas, Die Symmetrie von Molekülen, de Gruyter, Berlin 1975
- 65) M.B. Robin, Higher Excited States of Polyatomic Molecules, Vol.I, S. 76, Academic Press, New York 1974
- 66) L.W. Pickett, J.Chem.Phys. 8, 293 (1940)
- 67) K. Watanabe und T. Nakayama, J.Chem.Phys. 29, 48 (1958)
- 68) M.B. Robin, Higher Excited States of Polyatomic Molecules, Vol.II, S. 181 ff, Academic Press, New York 1975

- 68a) Lit 68, S. 185; "The spectra of furan and pyrrole are of special spectroscopic interest as cautionary examples to theoreticians who calculate electronic spectra. In at least four separate papers, semiempirical pi-electron calculations have been juggled and twisted so as to fit the experimental spectra, which are in fact almost totally outside of the pi-electron valence shell. These examples of Rydberg excitations assigned to levels calculated in a valence-shell basis are in no way unique, and represent a huge waste of effort which hopefully can be avoided in the future."
- 69) A. Bhomik, S. Bhattacharyya und R. Basu, Ind.J.Chem. 13, 555 (1975)
- 70) G. Snatzke, Angew.Chem. 91, 380 (1979)
- 71) J.A. Schellman, J.Chem.Phys. 44, 55 (1966)
- 72) G. Snatzke, persönliche Mitteilung
- 72a) E.C. Ong, L.C. Cusachs und O.E. Weigand Jr., Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroisms (F. Giardelli und P. Salvadori), S. 61, Heyden, London 1973
- 73) J.P. Jennings, W.P. Mose und P.M. Scopes, J.Chem.Soc.(C) 1967, 1102
- 74) Ch. Tamm, Helv.Chim.Acta 43, 1700 (1960)
- 75) Lit. 72a, S. 109 ff
- 76) K. Bowden, J.M. Heilbron, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, J.Chem.Soc. 1946, 39
- 77) G. Stork, A. Meisels und J.E. Davies, J.Am.Chem.Soc. 85, 3419 (1963)
- 78) D.J. Collins, J.J. Hobbs und S. Sternhell, Tetrahedron Lett. 1963, 623
- 79) T. Nambara, S. Ikegawa, T. Ishizuka und J. Goto, Chem. Pharm.Bull. 22, 2656 (1974)
- 80) V. Šanda und J. Fajkoš, Coll.Czech.Chem.Comm. 32, 3726 (1967)
- 81) J.K. Farrell und G.B. Bachman, J.Am.Chem.Soc. 57, 1282 (1935)
- 82) E.W. Heyl und M.E. Herr, J.Am.Chem.Soc. 75, 1918 (1952)

- 83) P. Dowd und M. Chow, Synth. Commun. 8, 205 (1978)
- 84) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Vol. 10/4, S. 552, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1968
- 85) Y. Satoh, A. Horiuchi und A. Hagitani, Bull.Chem.Soc. Jpn. 43, 491 (1970)
- 86) Organikum, organisch-chemisches Grundpraktikum, S. 631, 5. Auflage, VEB-Verlag Berlin 1965
- 87) Y. Satoh, A. Horiuchi und A. Hagitani, Bull.Chem.Soc. Jpn. 51, 191 (1978)
- 88) Ch. Huyn und S. Julia, Bull.Soc.Chim. 1971, 4402
- 89) C.M. Harris, J.J. Cleary und T.M. Harris, J.Org.Chem. 39, 72 (1974)

Lebenslauf

Geburtsdatum: 15.2. 1949
Geburtsort: Bergkamen
Eltern: Hermann und Gerdine Grosser
Familienstand: Heirat am 25.10. 1968 mit Helga Ballstedt
Geburt des Sohnes Holger am 11.1. 1969
Geburt der Tochter Christina am 22.2. 1976

Schulabschluß:
1955 - 1959 Besuch der Volksschule in Bergkamen
1959 - 1965 Besuch der Städt. Realschule in Werne
a.d. Lippe; Abschluß: Mittlere Reife
Oktober 1971 Nichtschüler-Reifeprüfung an der Lessing-
Schule in Bochum-Langendreer

Berufsausbildung:
1965 - 1968 Chemielaborantenlehre bei der Fa. Schering
in Bergkamen

berufl. Werdegang:
1968 - 1971 Tätigkeit als Laborant bei o.a. Firma
1971 - 1972 Ableistung des Wehrdienstes

Hochschulausbildung:
Okt. 1972 - Dez. 1976 Chemiestudium an der Ruhr-Universität
Bochum; Abschluß : Diplom
Jan. 1977 Beginn der Promotion

Druck: D. Gräbner, 8602 Altendorf - Tel. 09545 / 8791